

Aus dem Städtischen Bürgerhaus-Hospital Berlin-Charlottenburg

Innere Abteilung

Dirigierender Arzt: Professor Dr. med. Ingeborg Falck

DER EINFLUSS VON CHLOROQUINDIPHOSPHAT AUF DEN
ANAPHYLAKTISCHEN SCHOCK UND DIE EXPERIMENTELLE
EOSINOPHILIE DES MEERSCHWEINCHENS

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

1960

vorgelegt von

Ursel Müller

aus Berlin

Aus dem Städtischen Bürgerhaus-Hospital Berlin-Charlottenburg

Innere Abteilung

Dirigierender Arzt: Professor Dr. med. Ingeborg F a l c k

Der Einfluß von Chloroquindiphosphat auf den anaphy-
laktischen Schock und die experimentelle Eosinophilie
des Meerschweinchens

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Ursel Müller

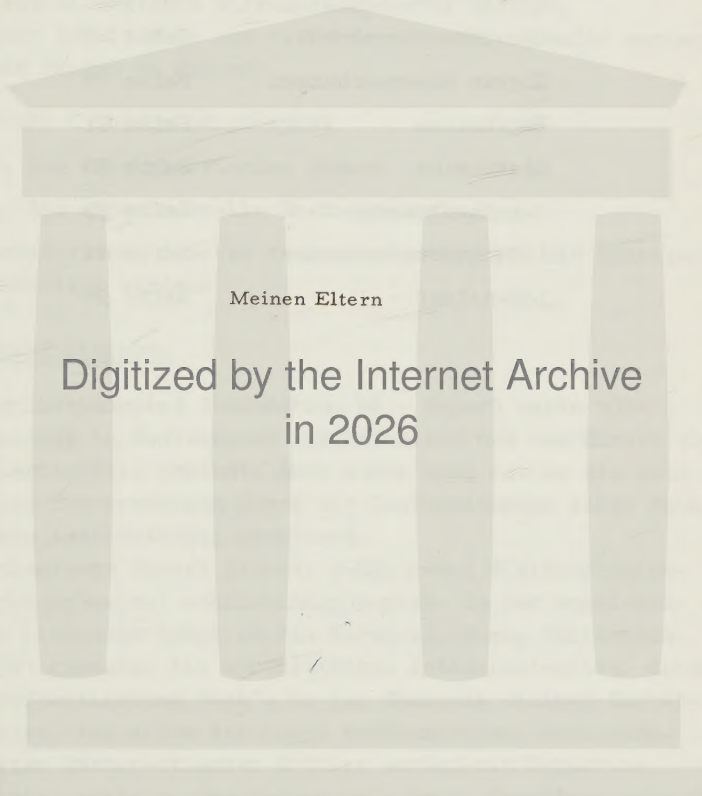
aus Berlin

Dekan: Professor Dr. med. Hans Wolfgang S p i e r
Referent: Professor Dr. med. Günter N e u h a u s
Korreferent: Professor Dr. med. Hans Wolfgang S p i e r



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 9. April 1968



Meinen Eltern

Digitized by the Internet Archive
in 2026

INHALTSVERZEICHNIS

Einleitung	Seite 3
Literaturübersicht	Seite 3
Eigene Untersuchungen	Seite 19
Ergebnisse	Seite 21
Diskussion	Seite 30
Zusammenfassung	Seite 39
Literaturverzeichnis	Seite 41
Lebenslauf	Seite 54

Einleitung.

In den letzten Jahren ist die therapeutische Anwendung des ursprünglichen Antimalariamittels Chloroquindiphosphat und seiner Derivate auf einige durch Antigen-Antikörper-Reaktionen hervorgerufene Erkrankung erweitert worden. Verschiedene Autoren nehmen daher an, daß Chloroquindiphosphat eine spezifisch antiallergische Wirkungskomponente besitzt.

In dieser Arbeit soll nun tierexperimentell versucht werden, folgende Fragen zu klären:

Beeinflußt Chloroquindiphosphat

1. den anaphylaktischen Schock
2. die experimentelle Eosinophilie?

Als Versuchstiere dienten Meerschweinchen, die mit Eiereiweiß sensibilisiert wurden.

Literaturübersicht.

Chloroquindiphosphat (=Resochin, Wz - Bayer) wurde 1934 von Andersag in Deutschland synthetisiert und von Kiruth als Antimalariamittel erkannt. Auch heute noch ist es als sehr wirksames Therapeutikum gegen die Blutschizonten aller Malariaformen international anerkannt.

Seine chemische Formel lautet: 7-Chlor-4-(4'-diäthylamino-1'-methylbutylamino)-chinolindiphosphat. In der angelsächsischen Literatur trägt es die Kurzbezeichnung Chloroquin. Seit 1951 gewannen die synthetischen Antimalariamittel durch die Veröffentlichung Page's in der Therapie einiger Hauterkrankungen, vor allem des Lupus erythematoses, Bedeutung. Die ersten therapeutischen Erfolge wurden mit Mepacrine (= Atebrin) erzielt, das jedoch bald keine Anwendung mehr fand. Chloroquin hatte sich nämlich als weniger toxisch und zumindest ebenso gut wirksam erwiesen. Dieses unterscheidet sich vom Mepacrine im wesentlichen durch die Substitution des

dreifachen Acridin- durch den zweifachen Chinolinring. Hierdurch wird die für den Patienten sehr unangenehme gelbfärbende Wirkung der Acridinfarbstoffe umgangen.

In den folgenden Jahren wurde Chloroquin als Therapeutikum einer ganzen Anzahl von Hauterkrankungen erprobt. Seit den Empfehlungen von Goldman, Cole und Preston 1953 gilt es heute als das beste Mittel in der Therapie des Lupus erythematoses. Bereits 1954 berichtete Vilanova über die erfolgreiche Anwendung von Chloroquin bei 117 Patienten, von denen 64,2 % gebessert wurden. In seiner Literaturlauswertung über die Hepacrine-Behandlung von 553 Erythematoses-Patienten konnte er ähnliche Erfolgsziffern nennen. In 63,5 % wurde eine mindestens beträchtliche und in 20,4 % diskrete Besserung erzielt. In Übereinstimmung hierzu stehen die Angaben von Walther, der nach Chloroquingaben in 60 % (50 Patienten) eine klinische Abheilung bis auf vereinzelte erythematoöse Reste beobachtete. Thiel hatte sogar in 79 von 101 Fällen gute Heilerfolge zu verzeichnen. Ebenfalls sah Thies in 72 % seiner 150 Erythematoses-Patienten wesentliche Besserungen eintreten. Zierz (2) erwähnte Erfolgsziffern, die im Mittel bei etwa 40 % ausgezeichneter, 40 % guter bis mäßiger und 20 % schwacher oder fehlender Wirkung lagen. Andere Autoren kamen zu ungefähr gleich guten Ergebnissen (Bertlich, Chapuis), so daß nach Walther, Chloroquin in der Behandlung des Lupus erythematoses als Mittel der Wahl angesehen werden kann, obgleich nur selten eine endgültige Ausheilung zu erzielen ist, wie man aus relativ zahlreichen Rezidiven erkennt (Chapuis, Thiel).

Thies sah in 26 % seiner Fälle Rezidive auftreten, Chapuis in 37 % nach vorheriger klinischer Heilung und Zierz (2) gab die Rückfallhäufigkeit sogar mit 40 - 50 % an. Jedoch führen wiederholte Chloroquingaben bei Rezidiven in fast allen Fällen zur erneuten günstigen Beeinflussung, und nur ganz vereinzelt soll sich nach Thies eine Therapieresistenz entwickeln.

Gewöhnlich werden als Tagesdosis für die ersten 1 - 2 Wochen 2 - 3 Tabletten Chloroquindiphosphat je 0,25 g gegeben und später 1 Tablette über Wochen bis Monate, wobei nach Zierz (2) durchschnittlich 20 - 30 g für einen Therapieerfolg genügen dürften.

Einige Autoren empfehlen neben oralen Chloroquingaben zusätzlich intrakutane Infiltrationen (Marchionini (2), Thiel).

Neben der Behandlung des Lupus erythematodes ist ein Therapieversuch mit Chloroquin bei sonstigen lichtbeeinflussten Dermatosen angezeigt. Brodthagen und Christiansen erzielten z.B. bei 58 Patienten mit chronischen polymorphen Lichtdermatosen in 75 % der Fälle ein sehr gutes Ergebnis. Erstaunlich war auch der Therapieerfolg von Cahn und Mitarbeiter, die Mepacrine bzw. Chloroquin in 16 Fällen derartiger Dermatosen anwendeten. Bereits nach 3 Wochen waren 14 Patienten trotz Sonneneinwirkung frei von Hauterscheinungen. Nur in 2 Fällen kam es zum Rezidiv, jedoch nur in mitigierter Form.

Langhof berichtete über eine familiär auftretende Lichturticaria, deren Erythembereitschaft bereits nach 8-tägiger Chloroquingabe zurückging.

In einem Fall von Porphyria cutanea tarda beobachtete London überraschenderweise ein gutes Ansprechen auf die Chloroquin-Therapie. Die Sonnenempfindlichkeit wurde herabgesetzt und Uroporphyrin verschwand aus dem Harn. Der Patient blieb auch zwei Monate nach Absetzen des Medikamentes symptomfrei.

In einer Veröffentlichung aus dem Jahre 1961 berichtete Harnack (K.) über die Chloroquin-Behandlung von 61 Patienten mit endogenem Ekzem, der kutanen Reaktionsform der "komplexen Erbkrankheit Asthma - Heufieber - Ekzem." Unter der Therapie wurde in nicht ganz der Hälfte der Fälle eine Besserung erzielt; der quälende Juckreiz ließ bei 25 Patienten nach. Vereinzelt konnte die langzeitige Prednison-Behandlung abgesetzt oder mindestens reduziert werden.

Auch die Akne rosacea wird durch Chloroquingaben günstig beeinflusst. So berichteten Richter und Tat, daß von 37 Patienten 28 geheilt und 9 wesentlich gebessert wurden. In 2- bis 6-monatiger Nachbehandlung trat nur ein Rezidiv auf.

Nach Zierz und Reidenbach (1) konnten 12 von 13 Rosacea-Kranken geheilt werden. In einer späteren Veröffentlichung berichtete Zierz (2), daß es in 20 von 26 Fällen innerhalb von 2 bis 3 Wochen zu einem fast völligen Abheilen der Hautveränderungen kam.

Außerdem versuchte er (3) die therapeutische Anwendung von Chloroquin bei 63 Patienten mit stark juckenden Dermatosen u.a. Lichen chronicus Vidal, Lichen ruber planus, Craurosis vulvae. In etwa 2/3 der Fälle war Chloroquin wirksam. Ähnliche Erfahrungen machten Ayres und Ayres jr. Auch Knierer (1) bestätigte Therapieerfolge bei Craurosis vulvae. Allerdings muß die Einschränkung gemacht werden, daß die genannten Erkrankungen vor allem subjektiv durch die ausgeprägte anti-pruginöse Wirkung von Chloroquin beeinflusst werden.

Darüber hinaus konnten gleichfalls Erfolge in weiteren Einzelbeobachtungen erzielt werden (Ayres, Nagy (3)), so daß beim Versagen anderer therapeutischer Maßnahmen ein Versuch mit Chloroquin gerechtfertigt erscheint.

Die Zufallsentdeckung Page's 1951 erweiterte in den folgenden Jahren schlagartig den Anwendungsbereich von Chloroquin auf die Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises. Er stellte fest, daß bei 2 Patienten mit einem Lupus erythematoses und gleichzeitigen Gelenkveränderungen vom Typ der rheumatischen Arthritis unter dem Einfluß von Mepacrine beide Krankheiterscheinungen gebessert wurden. Diese Beobachtungen griffen Freedman und Bach (1) auf und behandelten erstmals 23 Rheumatiker mit Mepacrine. Sie hielten ihre Ergebnisse, nämlich eine Besserung in 22 Fällen, für so günstig, daß sie die Anwendung bei einem größeren Krankengut empfahlen.

In den folgenden Jahren gewann Chloroquin bei der Therapie der rheumatischen Arthritis immer größere Bedeutung. Zahlreiche Autoren des In- und Auslandes berichteten übereinstimmend über subjektive und objektive Besserung hinsichtlich der Schmerzen, Schwellungen und Beweglichkeit der Gelenke. In folgenden Veröffentlichungen (Bagnall, Bäumer (2), Busch, Escarpenter, Freedman (2), Fuld, Haydu, F. Krammer, Merkel (1,2), Otto, Young) wurden Besserungsquoten zwischen 70 und 90 % angegeben. Bäumer (5) gelang es sogar, bei 30 Patienten nach Absetzen der zwischen 8 Wochen und 2 1/2 Jahren schwankenden Steroidbehandlung günstige Dauerergebnisse zu erzielen.

Demgegenüber stehen bedeutend ungünstigere Erfolgsziffern von Schlegel und Anders, die nur in 50 % der Fälle eine Besserung sahen. Die Verfasser wiesen jedoch daraufhin, daß sich ihr Krankengut vor allem aus schwersten Fällen zusammensetzte.

Noch zurückhaltender waren die Angaben von Südhof, und geradezu für fraglich hält Behrend den Therapieerfolg von Chloroquin bei der rheumatischen Arthritis. Jedoch hatten beide Autoren nur ein verhältnismäßig kleines Krankengut zur Verfügung.

Diese unterschiedliche Beurteilung ist keineswegs erstaunlich. Man muß dabei berücksichtigen, daß der Erfolg einer Langzeittherapie der rheumatischen Arthritis äußerst schwierig objektivierbar ist wegen des schubweisen Verlaufs dieser chronischen Gelenkerkrankung mit einerseits langdauernden Remissionen und andererseits immer wieder auftretenden Rezidiven, ohne daß aus dem klinischen Bild oder weiteren Untersuchungsmethoden die Prognose im einzelnen vorausszusagen wäre. Hinzu kommt noch, daß außer der unterschiedlichen Schwere der Krankheitsfälle weder die Behandlungsdauer noch die Kriterien der Erfolgsbeurteilung bei den verschiedenen Verfassern einheitlich sind. Braunsteiner verwertete die Veröffentlichungen von 21 Autoren aus den Jahren 1951 bis 1958. Von den insgesamt 376 Fällen sprachen 72 % sehr gut bis gut an, die übrigen nur

gering bis überhaupt nicht.

Zu einer weiteren Literatúrauswertung aus dem Jahre 1961 zog Südhof 36 Publikationen über 2252 Patienten heran. Nach kritischer Durchsicht hielt er jedoch nur 21 Veröffentlichungen über insgesamt 1034 Fälle für auswertbar. Der in diesen Arbeiten angegebene subjektive und objektive Therapieerfolg liegt zwischen 50 und 80 %. Vereinzelt konnte sogar die Besserung der rheumatischen Arthritis im doppelten Blindversuch verifiziert werden (Cohen und Calkins, Freedman (2), Kuipers).

Inzwischen ist die Behandlung mit Chloroquin, wie aus der zunehmenden Zahl von Berichten zu ersehen ist, als wirtschaftliche Basistherapie aller Stadien der rheumatischen Arthritis weitgehend anerkannt. Allerdings ist es auch erwiesen, daß gute Behandlungserfolge einer prozentual wechselnden Anzahl von Versagern gegenüberstehen, ohne daß deren Ursache auch nur vermutet werden könnte.

In den letzten Jahren wird die Chloroquin-Dosierung von einer Tablette zu 250 mg täglich allgemein bevorzugt, während die Verfasser früherer Publikationen 2 - 3 Tabletten pro Tag verordneten. Es hatte sich nämlich inzwischen gezeigt, daß bei höherer Dosierung die Nebenwirkungen (Merkel (2)) rapide anstiegen, ohne daß es gelang, einen größeren Therapieerfolg zu erzielen, oder auch nur die verhältnismäßig lange Latenzperiode bis zum Sichtbarwerden eines Heilerfolges zu verkürzen. Mit dem Wirkungseintritt der Chloroquintherapie kann nämlich frühestens nach 4 - 6 Wochen gerechnet werden, während die maximale Wirkung erst nach 4 - 6 und noch weiteren Monaten eintritt.

Glücklicherweise ist solche Langzeittherapie ohne weiteres durchführbar, da Chloroquin meist nur verhältnismäßig harmlose Nebenwirkungen verursacht. Bäumer (5) u.a. fand selbst nach ununterbrochener Medikation über 6 Jahre keine irreversiblen Schäden. Auch Bagnall machte die gleichen Beobachtungen nach vierjährigen Chloroquingaben.

Ausgehend von der Überlegung, daß jede Substanz, die bei irgendeiner Bindegewebskrankheit therapeutisch wirksam ist, nach heutiger Auffassung auch bei anderen Erkrankungen dieses Formenkreises geprüft werden sollte, lag es nahe, die Chloroquin-Therapie in der Behandlung der Sklerodermie zu versuchen. Zierz (2) z.B. beobachtete in 4 von 5 Fällen einen günstigen Effekt; auch Marchionini (1) erschien die Chloroquin-Medikation erfolgversprechend. Gleichfalls berichtete Thies über Einzelbeobachtungen verschiedener Autoren, aus denen hervorgeht, daß beim Versagen anderer Therapeutika ein Behandlungsversuch mit Chloroquin gerechtfertigt erscheint.

Da neben dem Lupus erythematoses und der Sklerodermie auch die Dermatomyositis zu den sogenannten Kollagenosen gehört, sei der Vollständigkeit halber Ward's Veröffentlichung erwähnt, der eine ausgesprochen günstige Wirkung des Chloroquins, wenn auch nur in einem Falle dieses Krankheitsbildes, beobachtete. Die Schleimhautsymptome besserten sich, das Schlucken wurde leichter, und auch die Hauteruptionen schienen günstig beeinflusst. Benedict berichtete gleichfalls über eine erfolgreiche Chloroquinbehandlung bei einer an Dermatomyositis leidenden Patientin.

Außerdem wurden beim Sjögren'schen Syndrom, einer Sonderform der rheumatischen Arthritis, die Antimalariamittel als Therapeutika versucht. Hierbei sah Heaton an 17 von 25 Patienten Erfolge. Auch Stoyanov erzielte in 2 Fällen, bei denen die Erkrankung bereits seit mehreren Jahren bestand, eine Besserung der Gelenkbeschwerden sowie der Speichel- und Tränensekretion.

Weiterhin scheint eine Langzeittherapie mit Chloroquin, nach erfolgloser Beeinflussung durch andere Medikamente, beim idiopathischen nephrotischen Syndrom empfehlenswert. Bäumer (4) berichtete nämlich, daß 4 von insgesamt 7 Patienten mit schwerer Lipoidnephrose geheilt und 2 gebessert wurden. Die rezidivfreie Nachbehandlung erstreckte sich bis zu 4 Jahren.

Es gibt noch eine ganze Anzahl weiterer Krankheitsbilder, bei denen ein Therapieversuch mit Chloroquin mehr oder minder erfolgreich unternommen wurde, u.a. Sarkoidose (Davies, Morse), Morbus Bechterew (Bagnall, Otto und Trautenhahn) und nicht altersbedingte Spondylosen (de Chatel).

Besonders in den letzten Jahren hat sich die Anwendung von Chloroquin neben den bereits erwähnten Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises, in deren bisher noch ungeklärter Genese allergische Phänomene im weitesten Sinne mit eine Rolle spielen, auf die sicher allergisch bedingten Erkrankungen erweitert, so z.B. auf die Behandlung des Asthma bronchiale. Bereits 1952 berichtete Engeset (1), daß durch Mepacrine bei 2 Patienten, die neben rheumatischer Arthritis noch an Bronchialasthma litten, beide Krankheitserscheinungen erheblich beeinflußt wurden. Die gleiche Beobachtung machte Escarpenter bei einem seiner Patienten. Nach der Chloroquin-Behandlung fehlten die regelmäßig alle 15 - 20 Tage auftretenden Anfälle. Auch der im Intervall bestehende asthmatische Zustand besserte sich.

In einer 5 Jahre später erschienenen Veröffentlichung fand Engeset (2), daß in 75 % seiner 32 Asthmatiker nach Behandlung mit Antimalariamitteln Besserungen verschiedenen Ausmaßes erzielt wurden. In einigen Fällen kam es jedoch nach Absetzen der Therapie zu Rückfällen.

Besonders bejahend steht H. Krammer der Chloroquin-Therapie des Asthma bronchiale gegenüber; von seinen 21 bislang mit anderen Präparaten vergeblich behandelten Patienten, und zwar besonders schweren und therapieresistenten Fällen, wurden 14 völlig beschwerdefrei und 7 besserten sich deutlich. Da somit alle 21 Patienten ein positives Ergebnis zeigten, erscheint ihm die Wirkung des Chloroquins auf spastische Zustände im Bereich der Bronchien als gesichert. Hinzu kommt noch, daß seine eigene skeptische Einstellung nach vielen therapeutischen Mißerfolgen sich eher als Gegensuggestion ausgewirkt haben könnte.

Weniger eindrucksvoll sind die Ergebnisse von Gregori. Unter langfristiger Chloroquin-Behandlung von insgesamt 70 Asthmatikern wurden 36 deutlich und 11 geringfügig gebessert, und zwar reagierten junge Patienten mit relativ kurzer Behandlungsdauer am günstigsten. Der Verfasser meint, daß Chloroquin zur Umstimmungstherapie des Asthma bronchiale gut geeignet sei.

Weiterhin wurde ein Therapieversuch mit Chloroquin beim infolge Rh-Unverträglichkeit auftretenden Morbus haemolyticus neonatorum unternommen. In der Hoffnung, die Immunisierungsvorgänge beeinflussen zu können, gab Martius ab 4. Schwangerschaftsmonat regelmäßig 1 Tablette Chloroquindiphosphat täglich. Von 7 so prophylaktisch behandelten Schwangerschaften blieben 6 Kinder am Leben; bei 4 von ihnen traten deutlich geringere Schädigungen im Vergleich zu älteren Geschwistern auf. Er glaubte daher, mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit von einer prophylaktischen Wirkung des Chloroquins beim Morbus haemolyticus neonatorum sprechen zu können.

Im Gegensatz dazu berichtete Dördelmann (1), daß 5 mit Chloroquin vorbehandelte Frauen Kinder zur Welt brachten, die keineswegs weniger erythroblastisch geschädigt waren als ihre vorausgeborenen Geschwister.

Wie aus den genannten Veröffentlichungen zu ersehen ist, steht die Chloroquin-Therapie bei Erkrankungen, denen Antigen-Antikörper-Reaktionen zugrunde liegen, noch in den Anfängen und auch ihr Erfolg wird sehr unterschiedlich beurteilt.

Erstaunlich übereinstimmend sind dagegen die Literaturangaben über die Nebenwirkungen einer Chloroquin-Behandlung. Diese treten vor allem beim Therapiebeginn auf und bilden sich häufig trotz Weitergabe des Medikamentes in den folgenden Wochen zurück. (Bäumer und Schwiete (1), Bäumer (5), Böni). Betroffen werden vor allem a) der Magen-Darm-Trakt, b) die Haut und c) das Zentralnervensystem.

ad a: Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoen.
(Bäumer (5), Thies)

ad b: Hautjucken, Exantheme, Urticaria, Dermatitis, Haarentfärbung.
(Bagnall, Bäumer (5), Merkel (2), Thies)

ad c: Schlaflosigkeit, Schwindel, Kopfschmerzen, innere Unruhe.
(Alving, Braunsteiner, Helwig, Thies)

Im ganzen gesehen sind die genannten Nebenerscheinungen jedoch harmloser Natur und zwingen nur selten zum Absetzen des Medikamentes (Südhof).

Vereinzelt werden auch Schäden des haemopoetischen Systems beobachtet, vor allem Leukopenien (Bagnall, Chapuis und Jaeger, Cohen und Calkins, Gusko und Hähnel, Helwig, Vetter). Gewöhnlich sind aber die Gesamtleukocyten nicht unter $3000/\text{mm}^3$ gesunken, wobei alle weißen Zellelemente in etwa gleichmäßig betroffen werden.

Erwähnenswert wäre noch ein Fall einer akuten Thrombopenie (Gusko und Hähnel). Allerdings konnte der Kausalzusammenhang nicht einwandfrei erbracht werden.

Die in den letzten Jahren immer häufiger beschriebenen Augenveränderungen sind dagegen wohl als ernsteste Komplikationen anzusehen. Nach übereinstimmenden Literaturangaben können neben reversiblen Veränderungen an der Hornhaut (Dannheim, Marx) - wenn auch selten - irreversible am Augenhintergrund, d.h. an den Retinagefäßen, auftreten. (Dannheim, Hobbs, Jess, Kleberger). Es ist aber dabei zu beachten, daß sich bei den Krankheiten des rheumatischen Formenkreises, bzw. den Kollagenkrankheiten retinale Gefäßveränderungen auch ohne Chloroquin-Behandlung gehäuft finden, so z.B. "Cotton-wool-Exsudate" beim Lupus erythematodes visceralis.

Subjektiv wird über Augenflimmern, Augendruck und Akkomodationsstörungen geklagt (Braunsteiner, Hollwich, Pau und Bäumer, Thies). Objektiv sind es an der Hornhaut (Braunsteiner, Pau und Bäumer) grauweiße, graugelbliche Einlagerungen in den Epithelzellen, die spiralförmige und streifige Figuren besonders im Lidspaltenbereich bilden.

Die nach Absetzen von Chloroquin irreversiblen Netzhautschäden werden dagegen selten beobachtet. Parazentrale und ringförmige Gesichtsfeldausfälle können auftreten. Im allgemeinen jedoch ist die Beeinträchtigung der Sehschärfe gering.

Nach Scherbel ist die Dosierung der Hauptfaktor in der Entwicklung der Chloroquin-Retinopathie. Er gab nie mehr als 1 Tablette Chloroquindiphosphat täglich an über 400 Patienten für die Dauer von einem bis neun Jahren. Dabei beobachtete er in keinem Fall Veränderungen des Gesichtsfeldes oder der Sehschärfe. Die meisten von anderen Autoren berichteten Fälle betreffen Patienten mit höherer Medikation.

Um sich ein abschließendes Urteil über die nach Chloroquin-gabe auftretenden Augenveränderungen bilden zu können, ist daher eine strenge augenärztliche Untersuchung erforderlich, und zwar neben regelmäßigen Kontrollen auch zu Beginn der Langzeittherapie.

Ogleich Chloroquin therapeutisch vielseitig angewandt wird, und sich eine Anzahl von Autoren in den letzten Jahren intensiv bemühten, den Mechanismus der Chloroquinwirkung aufzuklären, gelang es bis jetzt, nur interessante Einzelbefunde zu erheben. Daher kann die Frage nach dem Wirkungsmechanismus auch heute noch nicht befriedigend beantwortet werden.

Wenigstens teilweise beruht der therapeutische Effekt von Chloroquin auf seiner antiphlogistischen Wirkung. Diese muß als gesichert gelten, da wiederholt beschrieben wurde, daß künstlich hervorgerufene Entzündungsprozesse durch Chloroquin positiv beeinflußt werden:

Nach Blaich und Gerlach wird sowohl beim gesunden als auch beim entzündlich veränderten Mausehr die Farbstoffausscheidung,

d. h. die Entzündung gehemmt. Domenjoz beschrieb den Rückgang des experimentellen Formalin-Oedems; Wiskemann fand eine Beeinflussung des Rattenpfotentests und Agarwal (3) die Reduktion des Dextran-Oedems. Haberland (1) unterdrückte die Bildung von Granulomen in der Umgebung einer s. c. implantierten Wattepelotte. Nach Götz war die Ergotamin-bedingte Rattenschwanzangraen schwächer ausgebildet und der Schwellenwert der urtikariellen Morphinreaktion heraufgesetzt.

Da Blaich und Gerlach berichten, daß Chloroquin auch unveränderte Gefäße beeinflusst, ist seine antiphlogistische Wirkung wahrscheinlich durch eine allgemeine Permeabilitätsabnahme der Gefäßwände bedingt. Darauf könnte auch das Abblassen geröteter Hautbezirke bei Rosacea, Lupus erythematodes und anderer Hauterkrankungen beruhen. In der Therapie von juckenden Dermatosen ist außerdem die antipruginöse Wirkungskomponente von Chloroquin von Bedeutung (Zierz (2)). Weiterhin müßte eine klinische Besserung nach der Chloroquin-Medikation infolge einer Herabsetzung der Lichtempfindlichkeit in Erwägung gezogen werden, da das Licht u.a. beim Lupus erythematodes als auslösendes Moment mit eine Rolle spielt. Diese Annahme ist naheliegend, da Mepacrine wie Chloroquin im Epithel der Haut gespeichert werden und somit den tiefer gelegenen Geweben eine Art Lichtschutz gewähren könnten. Bettley und Page bejahen eine Steigerung der Lichttoleranz auf Grund von Lichttesten vor und nach Mepacrine-Behandlung. Sie wiesen jedoch darauf hin, daß zunächst die klinische Besserung eintrat und erst später die Herabsetzung der Lichtempfindlichkeit, so daß letztere auch durch eine Besserung des Lupus erythematodes bedingt sein könnte.

Tierexperimentell beobachtete Knox, daß orale Chloroquin-gaben die erythematöse Reaktion nach UV-Bestrahlung mildern. Ebenfalls sah Haberland (2) eine Beeinflussung im UV-Erythem und UV-Oedem Test im Gegensatz zu Blaich und Gerlach, die keine Veränderung der Lichtempfindlichkeit nachweisen konnten.

Während der Chloroquin-Behandlung des Lupus erythematoses wurde ein Rückgang des LE-Zellphänomens beobachtet (Kersten, Vorlaender (2)). Daher vermutete u. a. Marchionini (1), daß Chloroquin die durch den LE-Faktor versuchte Depolymerisation der Desoxyribosenucleinsäure beeinflussen könnte. Es wäre auch möglich, daß Chloroquin bereits die Bildung des LE-Faktors (Auto-Antikörper) hemmt bzw. unterdrückt. Dies ist jedoch wenig wahrscheinlich, da es Kersten in vitro gelang, durch Chloroquinzusatz zum Patientenserum die Zahl der LE-Zellen zu reduzieren. Vorlaender (1) nimmt an, daß Chloroquin vielleicht eine fest Komplexbildung mit den Desoxyribosenucleinsäuren eingeht und diese dadurch dem fermentativen Abbau durch Desoxyribonucleasen entzogen würden. In diesem Zusammenhang wäre noch die von Haberland und Mitarbeiter (1) nachgewiesene fällende Wirkung von Chloroquin auf Nucleinsäuren erwähnenswert.

In weiteren Versuchen zeigten sie, daß Chloroquin eine Ausfällung von anionischen Polysacchariden wie Chondroitin-, Mucoitinschwefelsäuren und körpereigenen Stoffen vom Heparintyp bewirkt. Da die Grundsubstanz vor allem aus den genannten Stoffen aufgebaut ist, glaubten sie, somit die bevorzugte Speicherung des Chloroquins im Bindegewebe erklären zu können. Greiling (1) hält es jedoch auf Grund eigener Versuche für unwahrscheinlich, daß in vivo die Chloroquin-Wirkung durch eine Anreicherung im sulfomucopolysaccharidreichen Gewebe infolge Komplexbildung zustande kommt. Er weist darauf hin, daß die Chondroitinschwefelsäuren im Gewebe vor allen in strukturgebundener Form vorliegen; auf Grund ihrer Ionenaustauschfunktion könnte möglicherweise Chloroquin als Kation gebunden werden.

Haberland und Mitarbeiter (1) fanden außerdem, daß Chloroquin das Wachstum von Fibroblastenkulturen hemmt. Da keine Mitosestörungen beobachtet wurden, ist der Angriffspunkt von Chloroquin im Protoplasma zu suchen. (Greiling (2) konnte auf Grund von Versuchen an Lebermitochondrien nachweisen, daß Chloroquin

eine atmungshemmende Wirkung besitzt. Die dadurch verringerte ATP-Synthese, bzw. die verminderte Energiebildung der Zellen, könnte zu der von Haberland (1) beschriebenen Wachstumshemmung der Fibroblastenkulturen führen.

Eine weitere Deutungsmöglichkeit ergibt sich aus Gerlachs Versuchen, in denen er zeigen konnte, daß Chloroquin eine kompetitive Enzymhemmung der Glutaminsäuredehydrogenase bewirkt, die wahrscheinlich auf einer Komplexbildung des Chinolinteils von Chloroquin mit dem Zinkanteil des Fermentproteins beruht. Da die Glutaminsäuredehydrogenase im Eiweißstoffwechsel eine bedeutende Rolle spielt, könnte auch infolge verminderter Proteinsynthese das Fibroblastenwachstum reduziert sein. Dagegen spricht jedoch, wie Greiling (2) hervorhob, daß höhere Chloroquin-Konzentrationen zur Enzymhemmung als zur Wachstumsbeeinflussung benötigt werden.

Chloroquin soll noch weitere enzymhemmende Eigenschaften besitzen, die seinen Wirkungsmodus erklären könnten. Haydu stellte bereits 1953 die Hypothese auf, daß Chloroquin die Adenosintriphosphatase hemmt. Die dadurch bedingte Verbesserung des energieliefernden ATP-Stoffwechsels könnte den erhöhten Bedarf entzündlich veränderter Gewebe an ATP decken.

Braunsteiner fand eine Hemmung der Serumcholinesterase bis zu niedrigen Konzentrationen.

Nagy (4) berichtete über weitere Fermentreaktionen, die Chloroquin hemmend beeinflussen soll; bei eigenen Untersuchungen stellte er eine Verminderung der Dehydrogenase-Aktivität fest. Eine vermutete Beeinflussung der Monoaminoxidase konnte widerlegt werden (Mathies).

Ausgehend von einer strukturellen Ähnlichkeit von Mepacrine mit den Antihistaminika nahm Müssbichler bereits 1951 an, daß Mepacrine eine antihistaminartige Wirkungskomponente besitzen könnte. Seine Vermutung fand er bestätigt: Am isolierten Meerschweinchendarm hemmte Mepacrine die durch Hista-

min erzeugten Kontraktionen.

Übereinstimmend berichtete Nagy (1,2), daß Meerschweinchen nach dreiwöchiger Vorbehandlung mit Mepacrine den durch Histaminspray ausgelösten Schock überlebten. Da ihre Nebennieren hypertrophiert waren, vermutete er, daß eine erhöhte Cortison-Mobilisierung vorliegen könnte. Eine solche wäre jedoch nicht für einen gleichartigen Effekt am isolierten Organ verantwortlich zu machen. In weiteren Versuchen konnte er ausschließen, daß die antihistaminartige Wirkung durch verstärkten Histaminabbau infolge einer durch Mepacrine bedingten Erhöhung der Histaminase-Aktivität zustande kommt. Chloroquin zeigte ebenfalls in vivo und in vitro eine den Antihistaminika ähnelnde Schutzwirkung. Es verlängert beim Meerschweinchen die Resistenz gegenüber Histaminaerosolen (Benda) und blockiert in bestimmten Konzentrationen den Histaminspasmus am isolierten Meerschweinchendarm (Agarwal (1)). Darüber hinaus beeinflussen Mepacrine wie auch Chloroquin anaphylaktische Reaktionen. Die durch auslösende Antigengaben nach vorangegangener Sensibilisierung erzeugten Kontraktionen des Meerschweinchendarms (Müssbichler) sowie die des Trachealmuskels wurden gehemmt (Agarwal (1)). Im Gegensatz zu einem reinen Antihistaminikum blockierte Chloroquin in bestimmter Dosierung die anaphylaktischen Kontraktionen vollkommen. Da die endogene Histamin-Freisetzung nicht die einzige Folge anaphylaktischer Reaktionen ist, vermutet Agarwal neben der antihistaminischen noch eine zusätzliche Wirkungskomponente von Chloroquin.

Möglicherweise beeinflußt es die Antigen-Antikörper-Reaktion direkt und nicht erst eine ihrer Folgen, nämlich die Histamin-Freisetzung.

In vitro versuchte Lange (1), die Antikörper inaktivierende Wirkung von antirheumatischen Substanzen u.a. Chloroquin zu beweisen. Er war dabei von der Hypothese Klinge's (1,2) ausgegangen, daß die rheumatische Entzündung Ausdruck einer Antigen-Antikörper-Reaktion am Orte der Schädigung wäre. Für sein immunhaemolytisches Modell -die durch haemolytischen

Ambozeptor und Komplement bewirkte Haemolyse von Hammelblutkörperchen- konnte er die Antikörper inaktivierende Wirkung von Chloroquin bejahen. Diese erfolgte, wie er in einer späteren Veröffentlichung (2) ausführte, indirekt über die Inaktivierung des bereits an den Antigen-Antikörper-Komplex gebundenen Komplements. Auch Martius nimmt eine analoge Wirkung von Chloroquin auf das Antigen-Antikörper-Geschehen an, da es in seiner Versuchsanordnung sowohl den quantitativen Konglutinationstest als auch die Agglutination im indirekten Race-Coombs-Test hemmend beeinflusst.

Dagegen lassen Dördelmanns Ergebnisse (1) eine Beeinflussung der konglutinierenden Rh-Antikörper vermissen. Sehr hohe Chloroquin-Konzentrationen haben zwar die Antigen-Antikörper-Reaktion unterbunden, doch beruht dies wahrscheinlich nur auf einer "konzentrationsabhängigen Verschiebung des Ionen-gleichgewichtes im Konglutinationsmilieu", da in höheren Chloroquin-Verdünnungen die nicht denaturierten Antikörper wieder reagieren.

Die Vermutung, daß Chloroquin möglicherweise bereits die Antikörper-Bildung zu beeinflussen vermag, ergab sich klinisch aus der beobachteten Verminderung anfangs pathologisch vermehrter Gamma-Globuline unter der laufenden Behandlung (Rust). Auch scheint der sogenannte Rheumafaktor, während der Therapie der rheumatischen Arthritis beeinflusst zu werden. Bei diesem handelt es sich wahrscheinlich um ein Makroglobulin mit Antikörper-Charakter. Da Titerensenkungen des Waaler-Rose-Tests wiederholt beobachtet wurden (Behrend, Merkel (2), Schlegel und Anders), hemmt Chloroquin eventuell die Bildung dieses pathologischen Globulins. Die von Gerlach beschriebene Enzymhemmung der Glutaminsäuredehydrogenase könnte die Proteinsynthese herabsetzen und dadurch zur verringerten Antikörper-Bildung führen.

Tierexperimentell dagegen fand Dördelmann (2), daß Chloroquin die durch Sensibilisierung mit Rh-tragenden Erythrocyten hervorgerufene Antikörper-Bildung nicht verändert. Zu gleichen Ergebnissen kam Houba nach Immunisierung von Kaninchen mit Streptokokken Antigenen.

Eigene Untersuchungen.

Aus dem Vorhergesagten geht hervor, daß sich das Interesse in der Suche nach dem Wirkungsmechanismus von Chloroquin in den letzten Jahren auf eine eventuelle Beeinflussung von Antigen-Antikörper-Reaktionen konzentriert hat. In dieser Arbeit soll daher zu klären versucht werden, ob die vermutete anti'allergische Wirkung von Chloroquin tierexperimentell bestätigt werden kann.

Als Versuchstiere dienten 25 Meerschweinchen, weiblich, 4 bis 6 Monate alt, Durchschnittsgewicht 380 g. 10 von ihnen wurden als Kontrolltiere verwendet.

Meerschweinchen können schon unbehandelt eine Vermehrung der eosinophilen Leukocyten aufweisen. Solche "Spontaneosinophilien" wurden u.a. von Deschiens, Samter, Schlecht (1) beschrieben. Daher mußten in einer 7-tägigen, dem eigentlichen Versuch vorangehenden Beobachtungszeit, wiederholt die eosinophilen Leukocyten gezählt werden, um alle Tiere, deren Eosinophilienwerte über 5 % lagen, ausschließen zu können (Deschiens). Die Eosinophilenbestimmung erfolgte durch direkte Zählung. Diese Methode soll nach Vaughn genauer sein als ihre Bestimmung im Differentialblutbild.

Ungefähr zur gleichen Tageszeit, um eventuelle Tagesschwankungen auszuschließen, wurde das Ohr des Meerschweinchens mit einem haematologischen Stilet angeritzt, das Blut in eine Standard-Leukocytenpipette bis zur Marke 1 gesogen und bis 11 Randph'sche Lösung nachgezogen (Propylen-Glykol 50 ml, Aqua dest. 50 ml, Phloxin 0,2 g). Aus jeder Pipette wurden 4 Kammern beschickt, Zählungen vorgenommen und ihr Mittelwert zur Auswertung herangezogen. Neben den Eosinophilen wurden die Gesamtleukocyten gezählt, um den prozentualen Anteil der Eosinophilen am weißen Blutbild bestimmen zu können.

Der Versuch begann am 25. Januar und endete am 7. April 1963, dauerte insgesamt also 73 Tage. Aus der 5 %igen Chloroquin-

diphosphatlösung wurde in Aqua dest. eine 1 %ige bereitet, um bei der intraperitonealen Injektion eine genauere Dosierung zu ermöglichen. Es entspricht somit 1 ml = 10 mg Chloroquindiphosphat.

Die 15 Versuchstiere erhielten 6 Wochen lang täglich intraperitoneale Chloroquin-Injektionen. Diese lange Vorbehandlung wurde gewählt, da klinisch mit einem Wirkungseintritt der Chloroquin-Therapie frühestens nach 4 bis 6 Wochen gerechnet werden kann.

In den ersten 10 Tagen betrug die Dosis 16 mg/kg Meerschweinchen. Innerhalb dieser Zeit wurden die Tiere bedeutend ruhiger, bei einigen trat dünnflüssiger Stuhlabgang auf, durchschnittlich nahmen sie um 5 bis 10 % ihres Ausgangsgewichtes ab. Die Kontrolltiere dagegen nahmen bei gleichem Futter eher an Gewicht zu. (Tab. 2).

Daher wurden die täglichen Chloroquingaben für die folgenden Tage auf 12 mg/kg erniedrigt. Bei dieser Dosierung erholten sich die Tiere auffallend, so daß bereits nach ca. 14 Tagen keine größeren Gewichtsabweichungen zwischen ihnen und den Kontrolltieren bestanden.

In der 6. Woche, also eine Woche vor Sensibilisierungsbeginn, wurde innerhalb von 4 Tagen unter genauester Beobachtung die Dosis um täglich 3 mg/kg erhöht, also von 12 mg/kg auf 24 mg/kg Körpergewicht, um während der Sensibilisierung eine möglichst hohe Plasmakonzentration von Chloroquin zu erreichen. Die genannte Dosierung wurde bis zum Versuchsende beibehalten. Zunächst zwar traten erneute stärkere Gewichtsabnahmen auf, jedoch schienen sich die Tiere nach ca. 2 bis 3 Wochen -wahrscheinlich infolge der langen Vorbehandlung- auch an die hohe Chloroquindosis zu gewöhnen. Am Ende des Versuches waren keine auffälligen Gewichts differenzen zur Kontrollgruppe feststellbar. Sowohl die Versuchs- wie die Kontrolltiere hatten ihr durchschnittliches Ausgangsgewicht von 380 g auf ca. 420 g erhöht.

Nach der 6-wöchigen Chloroquin-Vorbehandlung wurde am 43. Tage mit der Sensibilisierung beider Gruppen begonnen. Als Antigen diente eine Eiereiweißlösung, und zwar nach Angaben von Engelhardt und Hahn eine 40 %ige Verdünnung mit 0,9 % Kochsalzlösung. Diese wurde an 6 aufeinanderfolgenden Tagen -insgesamt 9 ml- intraperitoneal injiziert.

Die Eosinophilenbestimmungen erfolgten innerhalb der ersten 16 Tage nach Sensibilisierungsbeginn täglich und später jeden zweiten Tag, da es bei einigen Tieren nur äußerst schwierig war, häufiger Blut zu entnehmen und da auch die Eosinophilenwerte bereits nach dieser Zeit nur verhältnismäßig geringe Schwankungen aufwiesen.

Am 31. Tag nach Sensibilisierungs-Beginn bekamen die Meer-schweinchen beider Gruppen zur Auslösung des anaphylaktischen Schocks 1 ml einer 20 %igen Eiereiweißlösung intracardial injiziert.

(Nach Engelhardt und Hahn erwiesen sich bereits höhere Konzentrationen als 1 ml einer 4 %igen Lösung als wirksam).

Ergebnisse.

Nach der auslösenden Injektion des Antigens starben alle 10 Tiere der unbehandelten Kontrollgruppe innerhalb von einigen Minuten unter den typischen Zeichen des anaphylaktischen Schocks: Unruhe, Sträuben der Haare, Juckreiz, Kratzen an Schnäuzchen und Kopf, spontaner Stuhl- und Urinabgang, zunehmende Dyspnoe, krampfartige Zuckungen, Zittern, Muskelschwäche und schwerste Atemnot.

Es wurden alle Tiere seziert, um auszuschließen, daß eine gelegentliche Herzmuskelperforation mit massiver Blutung den asphyktischen Tod vorgetäuscht hat.

Die Erfolgseinjektionen führten bei 4 der 15 unter der langzeitigen Chloroquin-Therapie stehenden Versuchstiere zum Tod im anaphylaktischen Schock.

Es muß jedoch die Einschränkung gemacht werden, daß es bei 2 Meerschweinchen nicht gelang, die angegebene Antigenmenge einwandfrei intracardial zu injizieren und 1 Tier infolge Herzbeutel-tamponade verstarb. Wenn man diese unberücksichtigt läßt, gingen also 4 von 12 Tieren im Schock zugrunde.

Die 8 überlebenden Tiere zeigten teilweise starke, teilweise nur angedeutete Schocksymptome. Einige wiesen z.B. eine so heftige Unruhe auf, daß sie nach einigen Minuten völlig erschöpft auf der Seite lagen und sich erst nach Stunden wieder langsam erholten.

E o s i n o p h i l e i n %

Versuchst- tage	Kontrollgruppe			Versuchsgruppe	
	x	$\bar{y}_K$	$\bar{y}_K^I$	$\bar{y}_C$	$\bar{y}_C^I$
43	1	3,2		3,0	
44	2	7,3	.	5,6	.
45	3	9,0	.	7,7	.
46	4	8,3	9,3	8,2	7,9
47	5	10,4	9,6	7,5	8,2
48	6	11,5	12,7	9,0	9,0
49	7	15,2	13,7	10,1	9,2
50	8	14,2	15,2	7,8	8,7
51	9	14,1	13,2	7, 5	7,0
52	10	11,5	12,1	6,5	6,9
53	11	10,4	9,8	7,1	7,4
54	12	8,8	9,6	8,2	7,2
55	13	10,2	10,0	6,1	7,0
56	14	11,1	10,6	6,4	6,0
57	15	10,0	10,5	6,3	6,5
58	16	9,8	9,6	6,8	6,5
60	18	8,9	8,7	6,5	6,6
62	20	7,8	8,5	6,5	6,7
64	22	9,0	8,3	7,3	7,1
66	24	8,9	9,5	7,1	6,7
68	26	9,9	9,4	5,9	6,7
70	28	9,3	.	7,0	.
72	30	9,0	.	6,4	.

x = Tage nach Beginn der Sensibilisierung

$\bar{y}_K$ = rohe Durchschnittswerte der Kontrollgruppe

$\bar{y}_K^I$ = ausgeglichene Durchschnittswerte d.Kontrollgruppe

$\bar{y}_C$ = rohe Durchschnittswerte der Versuchsgruppe

$\bar{y}_C^I$ = ausgeglichene Durchschnittswerte d.Versuchsgruppe

Tab.: 1 Anstieg der Eosinophilen nach Sensibilisierung
von Versuchs-und Kontrolltieren.

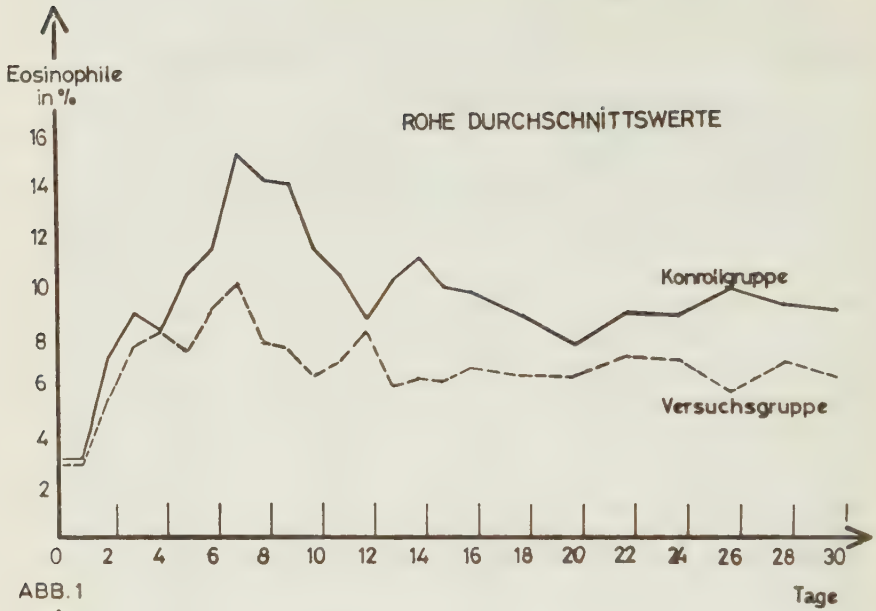


ABB. 1

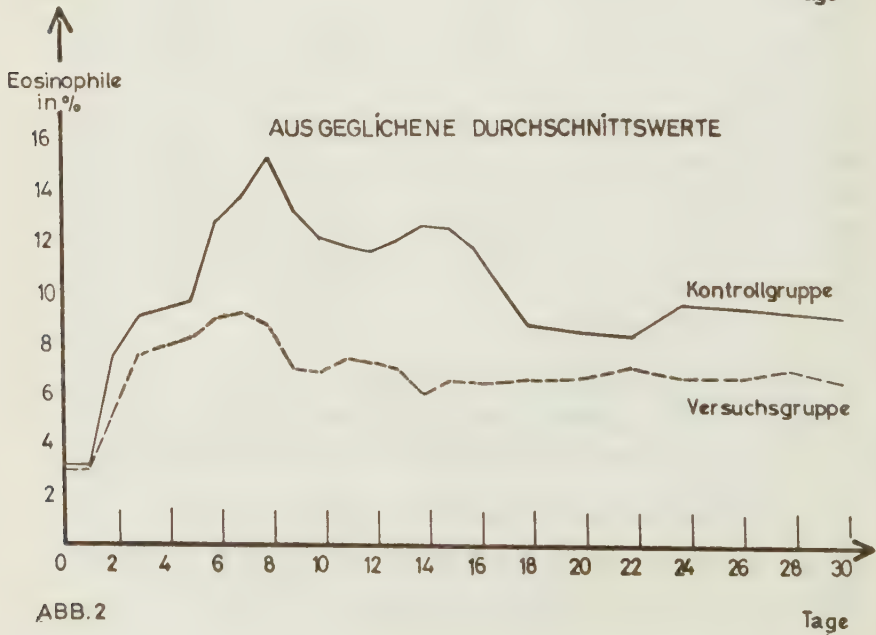


ABB. 2

Versuchs- tage	Durchschnitts- gewicht der Kontrollgruppe in g.	Durchschnitts- gewicht der Versuchsgruppe in g.	Chloroquin- dosierung in mg/kg.
1	382	377	16
4	381	359	
7	384	352	
10	387	343	
13	385	342	
16	389	346	12
19	392	354	
22	391	371	
25	397	385	
28	399	383	
31	403	391	
34	397	389	
37	402	390	
40	404	374	24
43	401	367	
46	408	372	
49	411	376	
52	409	389	
55	413	394	
58	417	405	
61	409	403	
64	418	415	
67	422	416	
70	426	422	
72	423	419	

Tab.: 2 3tägige Gewichtskontrollen der mit Chloroquin behandelten und unbehandelten Tiere

Die Ergebnisse der Eosinophilenzählungen sind aus nebenstehender Tabelle zu entnehmen.

Auf Abb. 1 sind die Durchschnittswerte der Eosinophilen in % für Versuchs- und Kontrolltiere mit der Zeit als Abszisse aufgetragen. Aus den Kurvenverläufen ist zu erschen, daß nach wiederholten parenteralen Antigen-Injektionen die eosinophilen Leukocyten der Versuchstiere geringer anstiegen als die der unbehandelten Kontrollen. Mit Hilfe der Signifikanzberechnung soll festgestellt werden, ob es sich um einen echten Unterschied in den Eosinophilenwerten beider Gruppen handelt oder nur um einen möglicherweise durch Zufall bedingten.

Bezeichnet man die Differenz zweier Werte, insbesondere Durchschnittswerte, mit D und den mittleren Fehler dieser Differenz mit s_D , so ist es zur Charakterisierung der Differenz üblich, eine Differenz als nicht signifikant zu bezeichnen, wenn

$$\frac{D}{s_D} < 2$$

als signifikant, wenn

$$\frac{D}{s_D} > 3$$

und als wahrscheinlich signifikant, wenn der genannte Quotient zwischen diesen beiden Werten liegt.

Hierbei ist $D = \bar{x}_K - \bar{x}_G$

($\bar{x}_K$ = Durchschnitt aller bei den Kontrolltieren beobachteten Eosinophilenwerte.

$\bar{x}_G$ = dgl. bei den mit Chloroquindiphosphat behandelten Tieren).

s_D wird nach folgender Formel berechnet:

$$s_D = \sqrt{\frac{s_K^2}{n_K} + \frac{s_G^2}{n_G}}$$

$$\text{Hierbei ist: } s_K^2 = \frac{\sum n_K \cdot x_K^2}{\sum n_K} - \bar{x}_K^2 \quad \text{dgl. } s_C^2$$

Eine Berechnung der Signifikanz der Differenzen für die einzelnen Bestimmungstage wäre zwecklos, weil die Zahl der Beobachtungen an jedem einzelnen Tag nicht ausreicht, um ein etwa reelles Ergebnis auch als signifikant erkennen zu können. Deshalb wurde der Ausweg gewählt, für jede Reihe einen Durchschnitt aus allen Durchschnitten für die einzelnen Bestimmungstage zu bilden, und dieser Durchschnitt der Durchschnitte stellt hier den Ausdruck $\bar{x}_K$ bzw. $\bar{x}_C$ dar.

Aus den Zahlen der Tab. 1 findet man:

$$\begin{aligned}\bar{x}_K &= 10,214 \\ \bar{x}_C &= 7,156 \\ D &= 3,058 \\ s_K^2 &= 18,1396 \\ s_C^2 &= 10,8654\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\text{und hieraus, weil } n_K &= 220 \text{ und } n_C = 330 \\ s_D &= 0,341\end{aligned}$$

Somit wäre bei Unabhängigkeit aller Beobachtungen die Differenz sicher signifikant.

$$\frac{D}{s_D} = \frac{3,058}{0,341} = 8,97$$

Die 220 Eosinophilen-Zählungen an den 10 Kontrolltieren bzw. die 330 an den 15 Versuchstieren können aber nicht als völlig unabhängig voneinander angesehen werden; sie sind vielmehr dadurch miteinander verknüpft, daß jedes Tier seine individuelle Konstitutionseigentümlichkeit besitzt, die sich an allen Zähltagen auswirken dürfte. Infolgedessen ist der sinngemäß zu verwendende Wert von n_K bzw. n_C kleiner als der im Vorstehenden zugrunde gelegte, und deshalb muß s_D größer sein als bei Unabhängigkeit aller Bestimmungen.

Bei voller Abhängigkeit aller Zählungen, d.h. also $n_K = 10$ und $n_G = 15$ wäre die Differenz nicht signifikant, nämlich weil dann je 22 Bestimmungen als völlig miteinander verbunden anzusehen wären,

$$\frac{D}{s_D} = \frac{3,058}{0,341 \sqrt{22}} = 1,91.$$

Da die Beobachtungen aber weder völlig abhängig noch ganz unabhängig voneinander sind, so muß der Wirklichkeit ein s_D zwischen den beiden berechneten Werten entsprechen und somit die Differenz beider Gruppen als mindestens wahrscheinlich signifikant anzusehen sein.

Die in Abb. 1 durch Verbindung der durchschnittlichen Eosinophilenwerte erhaltenen Kurven weisen viele Schwankungen auf, die sicher keine Gesetzmäßigkeit darstellen, sondern auf Zufall beruhen. Sie würden bei einer sehr großen Zahl von Versuchs-tionen äußerst gering sein, so daß der eigentliche Kurvenver-lauf glatter und besser zu erkennen wäre. Um diesen zu ermit-teln, wie er sich bei Ausschaltung alles Zufälligen, rein nach dem hypothetischen Gesetz des Reihenverlaufes ergäbe, muß man solche Zufallsschwankungen beseitigen, was durch Ausgleichung der Reihe geschieht. Da der ursprüngliche Verlauf der Kurven (Abb. 1) auf großer Strecke einer Geraden nicht ähnelt, sondern eher -besonders im Anfangsteil- einer Parabel, so ist es hier am günstigsten, Ausgleichsformeln auf Grund von Parabeln zwei-ten Grades zu verwenden.

Bezeichnet man die ursprüngliche, unausgeglichene Ordinate, die jeweils ausgeglichen werden soll mit y_0 und die vier be-nachbarten entsprechend mit z_1 und z_2 bzw. y_1 und y_2 , wobei man insgesamt 3 Parabeln durch diese Werte legt (die einfachste Form einer Ausgleichung mittels Parabeln), so erhält man als ausgeglichenen Wert von y_0 , der mit y_0^I bezeichnet sei, folgende Formel:

$$y_0^I = \frac{-z_2 + 4z_1 + 3y_0 + 4y_1 - y_2}{9}$$

Im vorliegenden Falle ergeben sich Besonderheiten dadurch, daß das Intervall zwischen je zwei aufeinanderfolgenden Bestimmungen

wechselte, nämlich nach dem 16. Beobachtungstag von einem eintägigen zu einem zweitägigen. Für die Umgebung dieser Bruchstelle mußte die Formel für die Ausgleichung daher anders, jedoch in analoger Weise abgeleitet werden. Auf die Ausgleichung der Randwerte an beiden Enden der Verlaufskurve, die besonders problematisch wäre, wurde verzichtet.

Man könnte dieses Verfahren auch noch beliebig weiter fortsetzen und würde dann eine immer weitergehende Annäherung des Verlaufs an eine Parabel erhalten. Dies ist indessen nur dann zulässig, wenn der ursprüngliche Verlauf der Reihe zumindest über große Strecken dem einer Parabel ähnlich ist; denn anderenfalls verfälscht eine auch nur einigermaßen weit getriebene Ausgleichung die tatsächliche Erscheinung.

In einem Falle wie dem hier behandelten gibt es kein objektives Kriterium dafür, bei welchem Grade der Ausgleichung man die wahrscheinlich beste Annäherung an die -unbekannte- Wirklichkeit erhält. Es erschien als das Beste, die Ausgleichung nur einmal durchzuführen. Die so erhaltenen ausgeglichenen Werte y_K^I und y_C^I sind aus der Tab. 1 zu entnehmen, und die durch Verbindung dieser Werte erhaltenen Kurven wurden in Abb. 2 dargestellt. Aus diesen Kurvenverläufen ist die eigentliche Gesetzmäßigkeit besser zu ersehen, nämlich der Anstieg der Eosinophilen nach den Eiweißgaben, ihr langsamer Abfall (nach einem Monat sind die Normalwerte noch nicht erreicht) und vor allem die Verminderung dieses Eosinophilen-Anstieges durch die Chloroquinbehandlung.

Aus den angegebenen Werten der beiden s^2 kann man errechnen, daß gegenüber den Ausgangswerten beider Gruppen von ungefähr 3 % das durchschnittliche Niveau während der nächsten 30 Tage bei den Kontrolltieren völlig signifikant erhöht ist und bei den Versuchstieren fast sicher signifikant; über die Signifikanz der Differenz beider Reihen wurde bereits im Vorhergehenden berichtet.

Diskussion.

Wie aus den Versuchsergebnissen hervorgeht, führten die Erfolgseinjektionen bei allen unbehandelten Kontrolltieren zum Tod im anaphylaktischen Schock. Von den 12 zur Auswertung herangezogenen, mit Chloroquin behandelten Versuchstieren starben gleichfalls 4 Meerschweinchen. Bei den überlebenden 8 Tieren traten in wechselnder Ausprägung die Symptome des protrahierten Schocks auf.

Bekanntlich können anaphylaktische Reaktionen beeinflusst werden durch Hemmung

- a) der Antikörper-Produktion
- b) der Antigen-Antikörper-Reaktion
- c) der unmittelbaren Folgen der Antigen-Antikörper-Reaktion (primäre Gewebsschäden) und
- d) der entzündlichen Gewebsreaktion.

Die Vermutung, daß Chloroquin die Antikörper-Produktion vermindern könnte, liegt nahe, da die Antikörper-bildende Plasmazelle als Differenzierungsform der Retikulumzelle betrachtet wird (Letterer) und somit ebenfalls zu den an Immunitätsreaktionen beteiligten Bindegeweben gehört, zu denen Chloroquin eine besondere Affinität besitzt (Bäumer (3)). Es könnte sich bereits an der noch undifferenzierten Retikulumzelle der von Haberland (1) beschriebene wachstumshemmende Effekt von Chloroquin auswirken.

Aber nicht nur eine verminderte Bildung der Plasmazelle ist diskutabel, sondern auch eine reduzierte Antikörper-Synthese innerhalb dieser Zellen. Greiling (2) gelang es, die atmungshemmende Wirkung von Chloroquin aufzuzeigen, welche möglicherweise zu einer verringerten Energiebereitstellung bei erhöhtem Bedarf infolge der Antikörper-Bildung führen könnte.

Es wäre ebenfalls denkbar, daß über die oben beschriebene Hemmung der Glutaminsäuredehydrogenase (Gerlach) die

Protein- und damit die Antikörper-Synthese herabgesetzt würden. Ob allerdings in vivo die zur Hemmung der genannten Reaktionen benötigten Chloroquin-Konzentrationen erreicht werden, ist sehr fraglich. Gerlach hält zwar eine solche Übertragung seiner in vitro Ergebnisse für durchaus "diskutabel".

Klinische Untersuchungen ergeben nur wenig Hinweise auf eine verringerte Antikörper-Produktion. Die von einigen Autoren beobachteten Titerensenkungen im Waaler-Rose-Test (Behrend, Merkel (2), Schlegel und Anders) könnten zwar auf einer verminderten Bildung des pathologischen Globulins mit Antikörper-Charakter beruhen. Nach prophylaktischer Chloroquin-Behandlung bei Rh-Unverträglichkeit wurden jedoch keine Titerensenkungen festgestellt (Dördelmann (1), Martius). Ebenfalls berichtete Gregori, daß bei Asthmatikern vorgenommene Hauttestungen mit den üblichen Allergendiagnostika keine Änderungen nach der Chloroquin-Therapie ergaben.

In den letzten Jahren durchgeführte Tierversuche anderer Autoren ließen gleichfalls auf keine verminderte Antikörper-Bildung schließen. Schoog und Hartmann z.B. immunisierten Kaninchen mit Streptolysin O. Eine vierwöchentliche Injektion von 50 mg/kg Chloroquindiphosphat hatte keinen Einfluß auf den Anstieg des Antistreptolysintiters. Hiermit stimmen Dördelmanns (2) Ergebnisse überein: Meerschweinchen wurden mit Rh-Antigen in Form der Antigen-tragenden Erythrocyten immunisiert. Sie erhielten Chloroquin-Injektionen in ungefähr meinem Versuch entsprechender Dosierung: 8 Tage vor Beginn der Immunisierung, während und fortlaufend bis zur Gewinnung der Seren. Unter Prüfung der statistischen Signifikanz war weder eine Hemmung noch eine Förderung der Antikörper-Produktion feststellbar.

Ebenfalls fand Houba die Antikörper-Bildung bei der Immunisierung von Kaninchen mit Streptokokken-Antigenen (Streptolysin O und Streptokinase) nicht herabgesetzt. Eine seiner

Versuchsgruppen hatten sowohl während der Immunisierung als auch 29 Tage davor 10 mg/kg Chloroquindiphosphat erhalten. Hierdurch sollte zu Beginn der Immunisierung eine gewisse Vorspeicherung im Organismus erreicht werden. Allerdings waren im Vergleich zu meiner Versuchsanordnung die Chloroquinmengen bedeutend geringer und die Periode vor der Sensibilisierung kürzer. Gerade aber auf die lange Latenzzeit bis zum Wirkungseintritt der Chloroquin-Therapie wird in sehr vielen Veröffentlichungen hingewiesen. Klinisch ist nämlich frühestens nach 4 bis 6 Wochen mit dem Eintritt der Chloroquinwirkung zu rechnen, und ihr Maximum wird erst nach Monaten erreicht.

Die Möglichkeit, daß Chloroquin die Antigen-Antikörper-Reaktion direkt beeinflußt, wurde wiederholt diskutiert. Lange (1) und Martius glauben auf Grund der oben beschriebenen in vitro Versuche die Antikörper-inaktivierende Wirkung von Chloroquin bejahen zu können. Demgegenüber fand Dördelmann (1) die konglutinierenden Rh-Antikörper unbeeinflußt.

Weiterhin muß erwogen werden, ob Chloroquin eventuell die unmittelbaren Folgen der Antigen-Antikörper-Reaktion verhindert. Der gewebsschädigende Antigen-Antikörper-Komplex führt zur Permeabilitätsstörung der Zellmembran und unter Mitwirkung spezifischer Enzyme zur Freisetzung toxischer Substanzen, vor allem des Histamins. Bei einzelnen Anaphylaxieformen überwiegen teilweise die Histamin-abhängigen und teilweise die davon unabhängigen Mechanismen; dementsprechend sind die klinischen Symptome unterschiedlich durch Antihistaminika zu beeinflussen. Letztere blockieren den Histaminzutritt zur Rezeptorsubstanz des Erfolgorgans.

Beim Meerschweinchen sind die klinischen Zeichen des anaphylaktischen und des Histamin-Schocks größtenteils analog; so gelingt es auch, beide Formen durch Antihistaminika zu beeinflussen. Allerdings geht deren Histamin-antagonistische Wir-

kung keineswegs parallel mit ihrer antiallergischen; diese ist stets geringer. Teilweise sind die zur Unterdrückung allergischer Reaktionen benötigten Konzentrationen so hoch, daß kaum noch von einer spezifischen Wirkung gesprochen werden kann (Hahn und Giertz).

Für Chloroquin konnte, wie bereits dargestellt, eine antihistaminische Schutzwirkung in vitro und in vivo nachgewiesen werden. Diese muß jedoch keineswegs ausreichen, um in nicht toxischer Dosierung nach einmaliger Injektion die Schwere des anaphylaktischen Schocks beeinflussen zu können. Es ist auch ungeklärt, ob es sich beim Antagonismus des Chloroquins um einen typischen kompetitiven handelt wie bei den üblichen Antihistaminika. Dagegen sprechen die Ergebnisse von Agarwal (2), der bei Ratten nach 21-tägiger Chloroquin-Behandlung eine signifikante Reduktion des Histamingehaltes der Lungen fand.

Die entzündliche Gewebsreaktion, hervorgerufen durch Freisetzung toxischer Substanzen infolge der Antigen-Antikörper-Reaktion, kann durch Chloroquin wahrscheinlich reduziert werden. Seine antiphlogistische Wirkungskomponente konnte, wie schon beschrieben, in zahlreichen Modellversuchen nachgewiesen werden, gleichfalls seine permeabilitätshemmende Eigenschaft.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß Chloroquin in den allergischen Reaktionsablauf möglicherweise an mehreren Punkten einzugreifen vermag und erst deren Summation die typischen Symptome des anaphylaktischen Schocks mildert.

Zur Beantwortung der zweiten Frage, nämlich einer möglichen Unterdrückung der experimentellen Eosinophilie durch die Chloroquin-Behandlung muß zunächst kurz auf die Bedeutung und Funktion der Eosinophilen eingegangen werden.

Bereits 1879 wurden die eosinophilen Leukocyten von Ehrlich beschrieben. Obwohl sich in den folgenden Jahrzehnten viele

um ihre Erforschung bemühten, sind selbst bis heute nur verhältnismäßig wenig gesicherte Erkenntnisse gewonnen worden. Sogar die Diskussion über die Herkunft ist noch im Gange; einige Autoren vertreten die These der extramedullären Zellbildung, während die meisten annehmen, daß der einzige Entstehungsort der Eosinophilen das Knochenmark wäre (Arnoldsson, Heilmeyer, Kämmerer und Michel). Gross z.B. weist darauf hin, daß eosinophile Vorstufen und Mitosen nur im Knochenmark beobachtet werden können.

Im Blut machen die Eosinophilen normalerweise unter 6 % der Gesamtleukocyten aus. Diese Zahl wird als Resultante eosinotaktischer Reize, ihres Verbrauchs in der Peripherie sowie der Produktion im Knochenmark und ihres physiologischen Abbaus aufgefaßt.

Gleichfalls besteht über ihre Funktion noch Unklarheit. Allgemein akzeptiert wird jedoch, daß ihre Aufgabe in der Verarbeitung allergischer Antigene liegt, also vor allem in der Unschädlichmachung artfremden Eiweißes und anderer höher molekularer Substanzen (Arnoldsson, Heilmeyer, Kämmerer und Michel, Schlecht (2)). Dabei sind wahrscheinlich die eosinophilen Granulocyten mit ihren speziellen Fermenten von Bedeutung.

Bekanntlich kommt es häufig zum Anstieg der Bluteosinophilen bei allergischen Affektionen, u.a. beim Asthma bronchiale, endogenem Ekzem, urticariellen Exanthem (Götz), Erkrankungen also, in deren Therapie, wie schon erwähnt, Chloroquin teilweise erfolgreich angewendet wurde. Es schien daher naheliegend, den Einfluß von Chloroquin auf die tierexperimentelle Bluteosinophilie zu untersuchen.

Eine solche kann durch Auslösung eines subletalen anaphylaktischen Schocks erzeugt werden oder aber durch wiederholte parenterale Injektion artfremden Eiweißes (Kämmerer, Schlecht(1)). Die letzte Versuchsanordnung wurde gewählt, um bei den gleichen Tieren neben der Eosinophilie den anaphylaktischen Schock auslösen zu können. Die Höhe der eosinotaktischen Antwort ist abhängig von der Art des Antigens und seiner Menge, die

Dauer dagegen von seiner Einwirkungszeit (Esselier (2)).
Zusätzlich bestehen individuelle, konstitutionelle und rassen-
mäßige Unterschiede; so gelingt es z.B. beim Meerschweinchen,
bereits nach einer einmaligen Injektion von artfremden Pro-
teinen eine leichte Eosinophilie hervorzurufen. In der Ver-
suchsanordnung wurde Eiereiweiß als Antigen verwendet, weil
es neben einer ausgezeichneten Sensibilisierung (Letterer)
gleichfalls eine beträchtliche Eosinophilie zu erzeugen ver-
mag (Schlecht (1)).

Wie aus den Ergebnissen zu ersehen ist, läßt sich die experi-
mentelle Bluteosinophilie durch die Chloroquin-Behandlung zwar
nicht unterdrücken, wohl aber im Vergleich zu den Kontrollen
vermindern. Auf Grund statistischer Auswertung kann der Unter-
schied in den Eosinophilenwerten beider Gruppen als "wahr-
scheinlich signifikant" angesehen werden.

Betrachtet man den verringerten Eosinophilenanstieg als Faktum,
so könnte dieser bedingt sein entweder durch eine herabge-
setzte Bildung der eosinophilen Leukocyten im Knochenmark,
oder aber durch deren erhöhten Abbau im RES.

Ob Chloroquin die Myelopoese beeinflussen kann, ist äußerst
fraglich. Eine allgemeine Leukopenie trat nicht auf. Aller-
dings könnte sich eine eventuelle Bildungshemmung gerade an
dem eosinophilen System auswirken, da an dessen Myelopoese
infolge des eosinotaktischen Reizes eine im Verhältnis zur
Norm stark erhöhte Anforderung gestellt wird. Hiermit über-
einstimmen würde die von H. Krammer berichtete Normalisierung
der erhöhten Eosinophilenwerte von Asthmatikern unter der
laufenden Chloroquin-Behandlung. Weitere Angaben anderer
Autoren über einen Einfluß von Chloroquin auf allergisch be-
dingte Eosinophilien wurde bei Durchsicht der Literatur
nicht gefunden. Wiederholt dagegen wurde über Leukopenien
als unerwünschte Nebenwirkungen einer Chloroquin-Therapie
berichtet (siehe oben).

Es wäre verlockend, für die verminderte Beantwortung des eosi-
notaktischen Reizes den von Haberland (1) nachgewiesenen

wachstumshemmenden Effekt von Chloroquin verantwortlich zu machen. Dieser könnte, wie bereits ausgeführt, über eine verringerte ATP-Synthese infolge Atmungshemmung (Greiling (2)) oder einer herabgesetzten Proteinbildung durch kompetitive Hemmung der Glutaminsäuredehydrogenase zustande kommen (Gorlach). Haberland (1) wies jedoch die Wachstumsverzögerung von Chloroquin an Fibroblastenkulturen nach u.a. an den retikuloendothelialen Zellen des Knochenmarks, jenen also, die in vivo vermehrt Chloroquin zu speichern vermögen (Bäumler (3)). Dadurch wäre es denkbar, daß in diesen Zellen die zur Enzymhemmung notwendigen Konzentrationen auch in vivo erreicht würden, jedoch nicht in den blutbildenden des Knochenmarks.

Bekanntlich spielt das RES für die Regulation der Eosinophilen eine bedeutende Rolle. Eine Funktionssteigerung dieses Systems führt zu einem erhöhten Abbau der eosinophilen Leukocyten. Essellier (1) nimmt an, daß u. a. auf einer solchen Stimulierung des RES der nach Cortison zu beobachtende Abfall der Bluteosinophilen beruht. Diese Glucocorticoid-Eosinopenie ließ sich nämlich nach Blockierung des RES nicht auslösen.

Chloroquin könnte möglicherweise einen gleichartigen Effekt über eine endogene Cortison-Mobilisierung hervorrufen. Eine derartige Vermutung scheint naheliegend auf Grund der klinischen Beobachtung, daß sich die Indikationen für Chloroquin und die der Cortisonderivate teilweise decken. Auch Nagy (1, 2) versuchte, die tierexperimentell beobachtete Herabsetzung der Histaminempfindlichkeit nach Antimalariamitteln auf eine endogene Cortisonwirkung zurückzuführen. Diese Deutung scheint jedoch fragwürdig, da die antihistaminartige Wirkung gleichfalls am isolierten Organ auftrat. Außerdem betonte Müller, daß Rheumatiker, bei denen Glucocorticoide versagten, auf Chloroquin ansprechen können. Gleichfalls müßten die Nebenwirkungen einer Chloroquin-Behandlung denjenigen von Cortisonderivaten ähneln. Auch fand Harnack (2) keinen

Cortison-ähnlichen Effekt, nämlich eine Abnahme der Bluteosinophilen, nach einer einmaligen Injektion von 250 mg Chloroquindiphosphat.

Weiterhin könnte Chloroquin direkt zu einer Funktionssteigerung des RES führen, zu dessen Organen es eine besondere Affinität besitzt (Bäumer (3)). Eine vermehrte Speicherung in diesen Zellen ist jedoch keineswegs mit einer erhöhten Leistung gleichzusetzen. Es könnte eher eine herabgesetzte Funktionstüchtigkeit, eine Art Blockierung, resultieren. Diese ist aber wegen der sehr hohen Regenerationsfähigkeit endothelialer Zellen unwahrscheinlich (Letterer). Auch führt eine Funktionseinschränkung dieses Systems wie Esselier (1) nach Trypanblauspeicherung zeigen konnte, gerade zum entgegengesetzten Effekt, nämlich einer Eosinophilen-Erhöhung im Blut.

Beide Versuchsergebnisse -sowohl der verminderte Eosinophilenanstieg als auch die Beeinflussung des anaphylaktischen Schocks durch Chloroquin- lassen sich unter einem Gesichtswinkel betrachten, wenn man Speiers Theorie über die Funktion der Eosinophilen zu Hilfe nimmt. Seiner Meinung nach sind die eosinophilen Leukocyten notwendige Vermittler in dem Prozeß der Antikörper-Synthese. Auf Grund zahlreicher Untersuchungen nimmt er an, daß die Eosinophilen chemotaktisch vom Antigen angezogen werden und mit diesem reagieren, wodurch eine spezifische enzymatische Änderung hervorgerufen wird. Danach sollen retikuloendotheliale Zellen die Eosinophilen phagozytieren und deren enzymatische Schablone zur Antikörper-Bildung benutzen. Eine durch die Chloroquin-Behandlung verringerte Eosinophilenbildung würde somit zur herabgesetzten Antikörper-Synthese führen und dadurch die Symptome des anaphylaktischen Schocks mildern.

So verlockend die Hypothese auch erscheinen vermag, gegen eine verminderte Antikörper-Bildung sprechen die umfangreichen Versuche von Dördelmann (2) und Houba. Auch ist der reduzierte Eosinophilenanstieg der Versuchsgruppe

nicht einmal sicher auf die Chloroquin-Behandlung zurückzuführen, denn folgende Erklärung wäre gleichfalls möglich: Einige Tage vor Beginn der Sensibilisierung war die Chloroquindosierung, um einen möglichst hohen Chloroquinspiegel im Blut zu erreichen, stark heraufgesetzt worden. Das führte zu einer erneuten Gewichtsabnahme der Versuchstiere. In den gleichen Zeitraum fiel der verminderte Eosinophilenanstieg. Dieser könnte somit durch Eiweißverlust bedingt sein. Ashkenasy konnte nämlich an Ratten zeigen, daß allein Eiweißmangel-Ernährung zur Eosinopenie führt.

Weiterhin sind zwar verschiedene Möglichkeiten diskutiert worden, um den Einfluß von Chloroquin auf die Symptome des anaphylaktischen Schocks zu deuten. Am wahrscheinlichsten ist dieser jedoch auf die antihistaminische Wirkungskomponente von Chloroquin zurückzuführen. Dafür spricht gleichfalls, daß Chloroquin, nach Versuchen von Lange (3), Meerschweinchen nicht vor dem invers anaphylaktischen Schock zu schützen vermag. Dieser gehört zu den Anaphylaxieformen, die durch Antihistaminika nicht hemmbar sind.

Auch müssen wenig eindeutige Versuchsergebnisse bei einer verhältnismäßig kleinen Tierzahl sehr zurückhaltend betrachtet werden. Einerseits war der Eosinophilenanstieg nicht signifikant vermindert und andererseits auch die typischen Zeichen des anaphylaktischen Schocks meist nur graduell unterschiedlich gehemmt. Die hohe Chloroquin-Dosierung erlaubt schon gar nicht, Parallelen zur klinischen Therapie zu ziehen.

Daher kann die Frage nach einer spezifisch anti-allergischen Wirkung von Chloroquin auf Grund der gewonnenen Versuchsergebnisse nicht mit Sicherheit bejaht werden.

Zusammenfassung.

Im ersten Teil der Arbeit wird die therapeutische Anwendung des ursprünglichen Antimalariamittels Chloroquindiphosphat aufgezeigt.

Es folgt eine Zusammenstellung seiner in der Literatur diskutierten Wirkungsmechanismen.

In eigenen Tierversuchen (Meerschweinchen) wurde untersucht, ob Chloroquindiphosphat

- 1.) den anaphylaktischen Schock und
- 2.) die experimentelle Eosinophilie zu beeinflussen vermag.

Als Antigen diente Eiereiweiß. Die Eosinophilenbestimmung erfolgte durch direkte Zählung. Chloroquindiphosphat wurde 6 Wochen vor und während der Sensibilisierung täglich bis zum Versuchsende, in möglichst hohen aber nicht toxischen Konzentrationen, intraperitoneal injiziert.

Ad 1: Nach der auslösenden intracardialen Injektion des Antigens - 31 Tage nach Sensibilisierungsbeginn - starben alle 10 unbehandelten Kontrolltiere innerhalb einiger Minuten unter den typischen Zeichen des anaphylaktischen Schocks. Von den 15 unter der langzeitigen Chloroquintherapie stehenden Versuchstieren konnten nur 12 zur Auswertung herangezogen werden. 4 von diesen gingen gleichfalls im anaphylaktischen Schock zugrunde, während die überlebenden 8 Meerschweinchen die Symptome des protrahierten Schocks in unterschiedlicher Stärke aufwiesen.

Ad 2: Die experimentelle Blut-Eosinophilie -hervorgerufen durch wiederholte parenterale Antigen-Injektionen- ließ sich durch die Chloroquin-Behandlung zwar nicht unterdrücken, wohl aber im Vergleich zu den unbehandelten Kontrolltieren vermindern. Unter Prüfung der statistischen Signifikanz läßt sich der Unterschied

in den Eosinophilenwerten beider Gruppen als
"wahrscheinlich signifikant" bezeichnen.

Aus den gewonnenen Versuchsergebnissen kann nicht mit Sicherheit auf eine spezifisch antiallergische Wirkungskomponente von Chloroquindiphosphat geschlossen werden.

Literaturverzeichnis.

- (1) AGARWAL, S. L. and B. S. DESHMANKAR:
The in vitro antihistaminic and anti-anaphylactic
actions of chloroquine.
Arch. Int. Pharmacodyn 143, 401-407 (1963)
- (2) AGARWAL, S.L., B. S. DESHMANKAR and V. BHARGAVA:
Chloroquinein bronchial asthma.
J. Pharmacy Pharmacol. 15, 693 (1963)
- (3) AGARWAL, S. L., B. S. DESHMANKAR and V. BHARGAVA:
Chloroquinein dextran oedema.
Nature 205, 914-915 (1965)
- ALVING, A. S. and others:
Studies on chronic toxicity of chloroquine.
J. Clin. Invest. 27, 60-65 (1948)
- ANDERSAG, H.:
zitiert nach BÄUMER, A.:
- ARNOLDSSON, H. and E. HELANDER:
Some aspects on the problem of eosinophilia; errors
of method, diurnal rhythm and eosinophilia in allergy.
Acta allerg. (Kbh) 12, 96-112 (1958)
- ASCHKENASY, A. et P. JOBARD:
Répartition tissulaire des granulocytes éosinophiles,
chez le rat rendue éosinopenique par une carence
prolongée en protéines.
Nouv. Rev. Franc. Hémat. 1, 202-212 (1961)
- AYRES, S. and S. AYRES jr.:
Chloroquinein treatment of lichen planus and other
dermatoses.
J. Amer. Med. Ass. 157, 136-138 (1955)
- BAGNALL, A.W. and others:
The value of chloroquine in rheumatoid disease: a
four-year study of continuous therapy.
Canad. Med. Ass. J. 77, 182-194 (1957)
- (1) BÄUMER, A. und W. SCHWIETE:
Zur Dauerbehandlung der chronischen Polyarthrititis mit
Resochin.
Med. Klin. 53, 298-301 (1958)
- (2) BÄUMER, A.:
Zur Praxis einer langzeitigen Therapie der chronischen
Polyarthrititis mit Resochin.
Landarzt 35, 60-62 (1959)

- (3) BÄUMER, A., H. PAU und H. CONRAD: Darstellung von Resochin bzw. Resochinderivaten in Geweben.
Zschr.Rheumaforsch. 18, 433-440 (1959)
- (4) BÄUMER, A.: Therapie des idiopathischen nephrotischen Syndroms mit langzeitiger Resochingabe.
Med. Klin. 54, 1429-1432 (1959)
- (5) BÄUMER, A.: Ergebnisse der Langzeitbehandlung der chronischen Polyarthrititis mit Chloroquin.
Zschr.Rheumaforsch. 20, 270-276 (1961)
- BEHREND, T., F. HARTMANN und B. SCHLEGEL: Über die Therapie der chronischen Polyarthrititis mit Chloroquin.
Dtsch.med. Wschr. 86, 2037-2042 (1961)
- BENDA, R. et L.-F. MIRAVET: Pouvoir de protection antihistaminique de la chloroquine. (Etude expérimentale)
Bull. Soc. méd. (Paris) 74, 614-620 (1958)
- BENEDICT, J. u.a.: Beobachtungen bei einem mit Resochin und anabolem Hormon behandelten Fall von Dermatomyositis.
Zschr.Rheumaforsch. 21, 404-411 (1962)
- BERTLICH, W.: Behandlungserfolge mit Resochin bei Erythematodes.
Münch. med. Wschr. 96, 591-592 (1954)
- BETTLEY, F. R. et F. PAGE: Effets de la népacrine sur la photosensibilité dans lupus érythémateux.
Bull. Soc. fr. dermat. syph. 61, 198-201 (1954)
- BLAICH, W. und U. GERLACH: Zum Wirkungsmechanismus des Resochins beim Erythematodes.
Hautarzt 6, 267-270 (1955)
- BÜNI, A.: Die Anwendung der Antibiotica und Antimalariamittel in der Rheumatologie.
Schweiz. med. Wschr. 89, 264-266 (1959)

- BRAUNSTEINER, H. u. Mitarbeiter:
Die Resochinbehandlung der primär chronischen Polyarthrit-
tis.
Wien. Zschr. inn. Med. 39, 243-252 (1958)
- BRODTMAGEN, H. and J. V. CHRISTIANSEN:
Chronic polymorphic light eruptions treated with
mepacrine.
Brit. J. Dermat. 67, 146-148 (1955)
- BUSCH, L.:
Neue Auffassung zur Biochemie und Klinik der Polyarthri-
tis rheumatica.
Therap. Ber. 30, 35-43 (1958)
- CAHN, M.H., E.J. LEVY and B. SHAFER:
Use of chloroquine diphosphate (aralen) and quinacrine
(atebrin) hydrochloride in prevention of polymorphous
light eruptions.
J. Investigat. Dermat. 22, 93-96 (1954)
- CHAPUIS, H. et. H. JAEGER:
La chloroquine dans le traitement du lupus érythémateux.
Dermatologica 114, 184-193 (1957)
- de CHATEL, A.:
Zur Resochinbehandlung gewisser Wirbelsäulen-Erkrank-
ungen.
Zschr. Rheumaforsch. 18, 401-407 (1959)
- COHEN, A.S. and E. CALMINS:
A controlled study of chloroquine as an antirheumatic
agent.
Arthritis and Rheumat. 1, 297-312 (1958)
- DANNHEIM, R. and R. ORTBAUER:
Komplikation am Auge bei Behandlung mit Chloroquin
(Resochin).
Klin. Mblt. Augenheilk. 146, 702-713 (1965)
- DAVIES, D.:
Sarcoidosis treated with chloroquine.
Brit. J. Dis. Chest. 57, 30-36 (1963)
- DESCHIENS, R. et M. POIRIER:
Sur la fréquence et su l'étiologie de l'hyperéosino-
philie sanguine spontanée du cobaye.
C. rend. Soc. biol. (Paris) 150, 154-156 (1956)
- (1) DÜRDELMANN, P. und W. BOG:
Beeinflussung von Rh-Antigen-Antikörperreaktionen.
Arch. Gynäk. 197, 291-300 (1962)

(2) DÖRDELMANN, P.:

Rh-Antikörperbildung unter Medikation von Chloroquin-diphosphat und Natrium-Salicylat.

Arch. Gynäk. 200, 99-108 (1964)

DOMENJOZ, R. und W. THEOBALD:

Antimalarials in rheumatoid arthritis.

Experientia 14, 33 (1958)

ENGELHARDT, G. und G. HAHN:

Pharmakologische Beeinflussung anaphylaktischer Reaktionen an Gefäßpräparaten.

Naunyn Schmiedeberg's Arch. exper.Path.Pharmak. 231, 507-525 (1957)

(1) ENGESET, A.:

Hepacrine and rheumatoid arthritis.

Lancet, 537 (1952) II

(2) ENGESET, A.:

Nord. Med. 58, 1492-1494 (1957)

ESCARPENTER-CRIOL, J. u.a.:

Die Atebrin-und Resochin-Behandlung der progressiven Polyarthritidis chronica.

Medizinische 1083, 1086 (1955) II

(1) ESSELIER, A.F. u.a.:

Die Rolle des reticulo-endothelialen Systems für die eosinopenische Reaktion unter Glucocorticosteroiden.

Acta haemat. 11, 21-30 (1954)

(2) ESSELIER, A.F.:

Allergie und Eosinophilie.

Schweiz.med. Wschr. 87, 820-822 (1957)

(1) FREEDMAN, A. und F. BACH:

Hepacrine and rheumatoid arthritis.

Lancet 321 (1952) II

(2) FREEDMAN, A. und V.L.STEINBERG:

Chloroquine in rheumatoid arthritis; a double blindfold trial of treatment for one year.

Ann. Rheum. Dis. 19, 243-250 (1960)

FULL, E. und L. MORWICK:

Treatment of rheumatoid arthritis with Chloroquine.

Brit. Med. J. 1199-1201 (1958) II

GERLACH, U.:

Kinetische Untersuchungen zur Wirkung von Resochin auf das Glutaminsäuredehydrogenase-System.

Klin. Wschr. 36, 376-378 (1958)

GÖTZ, H. und M. GARRETT:

Klinische und experimentelle Beobachtungen zur Frage der Wirkung von Antimalariamitteln bei Hautkrankheiten.

Hautarzt 11, 155-159 (1960)

GOLDMAN, L., D.P. COLE, R. H. PRESTON:

Chloroquine diphosphate in treatment of discoid lupus erythematosus.

J. Amer. Med. Ass. 152, 1428-1429 (1953)

GREGORI, P.:

Zur Behandlung des Asthma bronchiale mit Chloroquin.

Dtsch. Gesd.wes. 18, 1373-1375 (1963)

(1) GREILING, H.:

Die turbidimetrische Bestimmung von Sulfomucopolysacchariden mit Resochin.

Zschr. Rheumaforsch. 20, 17-21 (1961)

(2) GREILING, H. und G. DÖRNER:

Biochemische Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus des Resochins.

Zschr. Rheumaforsch. 21, 316-324 (1962)

GROSS, R.:

Einige Gesichtspunkte für die Bewertung einer Eosinophilie oder einer Eosinopenie.

Dtsch. med. Wschr. 82, 507-511 (1957)

GUSCO, M. und H. HÄNNEL:

Akute Thrombopenie mit tödlichem Ausgang während einer Chloroquindiphosphat-Behandlung.

Dtsch. Gesd.wes. 15, 873-875 (1960)

(1) HABERLAND, G. L. et al:

Pharmakologische Untersuchungen zur Wirkungsweise von Antiphlogistika.

Zschr. Rheumaforsch. 18, 220-232 (1959)

(2) HABERLAND, G.L.:

Resochin-Symposium, Heft 2, 86-97
Staufen-Verlag, Kamp-Lintfort 1960
Zum Wirkungsproblem der Antiphlogistica.

HAHN, F. und H. GIERTZ:

Die theoretischen Grundlagen der Allergie.

Arch. Ohr.- Nas.-Kehlk.hk. 176, 1-81 (1960)

(1) HARNACK, K.:

Erfahrungen bei der Chloroquinbehandlung des endogenen Ekzems.

Allergie und Asthma 7, 297-300 (1961)

(2) HARNACK, K.:

Gefahren der Therapie mit Chloroquindiphosphat.

Dtsch.Gesd.wes. 17, 975-979 (1962)

HAYDU, G.G.:

Rheumatoid arthritis therapy: rationale and use of chloroquine diphosphate.

Am. J. Med. Sc. 225, 71-75 (1953)

HEATON, J.H.:

Antimalarials in treatment of sjogren's syndrome.

Brit. med. J. 1512-1513 (1959) I

HEILMEYER, L. und BEGEMANN:

Handbuch der Inneren Medizin, 2. Band, 4.Auflage(1951)
Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg

HELWIG, H.:

Nil nocere!: Langdauernde Chloroquin-Überdosierung.

Münch.med. Wschr. 104, 1225-1227 (1962)

MOEBS, H. u.a.:

Retinopathy following chloroquine therapy.

Lancet 478 (1959) II

HOLLWICH, F. und H. LANGHOF:

Augenveränderungen nach Chloroquin.

Med. Klin. 58, 1625-1626 (1963)

HOUBA, V. und M. ADAM:

Beeinflussung von immunologischen Vorgängen durch Resochin.

Zbl. Bakt. 189, 326-333 (1963)

JESS, A.:

Zur Frage der Chinolin-und Akridinschädigungen des Auges. (Resochin)

Klin.Mbl.Augenhk. 139, 396-397 (1961)

KÄMMERER, H. und H. MICHEL:

Allerg. Diathese und allerg.Erkrk.

3. Auflage, Bergmann, München (1956)

- (1) KLINGE, F.:
Die Eiweiß-Überempfindlichkeit (Gewebsanaphylaxie der Gelenke).
Experimentelle pathologisch-anatomische Studie zur Pathogenese des Gelenkrheumatismus.
Beitr. path. Anat. allg. Path. 83, 185 (1930)
- (2) KLINGE, F.:
Der Rheumatismus.
Pathologisch-anatomische und experimentell-pathologische Tatsache und ihre Auswertung für das ärztliche Rheumaproblem.
Ergeb. allg. Path. 27, 1 (1933)
- KRAMER, F.:
Prakt. Arzt, 147, 566 (1959)
- KRAMER, H.:
Asthmabehandlung mit Resochin.
Med. Welt 480-481 (1960) I
- KERSTEN, W.:
Über die Wirkung von Resochin auf das Lupus erythematoses Zell-Phänomen und im Waaler-Rose-Test.
Resochin-Symposium, Heft 2, 61-64
Staufen-Verlag, Kamp-Lintfort 1960
- KIRUTH, W.:
zitiert nach BÄUMER, A.
- KLEBERGER, E.:
Zur Schädigung der Netzhaut durch Chloroquin. (Resochin).
Klin. Mblt. Augenhk. 145, 394-406 (1964)
- (1) KNIERER, W.:
Zur Behandlung der Craurosis vulvae mit Atebrin.
Münch. med. Wschr. 96, 169-170 (1954)
- (2) KNIERER, W.:
Zur Behandlung der Craurosis vulvae.
Med. Klin. 49, 1674-1675 (1954)
- KNOX, J.M. u.a.:
Effect of chloroquine on erythematous and carcinogenic response to ultraviolet light. Demonstrated in experimental animals.
Arch. Derm. 81, 570-576 (1960)

KUIPERS, R.K.:

Der Gebrauch synthetischer Antimalariamittel bei der primär chronischen Polyarthrititis.

Zschr.Rheumaforsch. 18, 197-200 (1959)

(1) LANGE, A.:

Antergische Wirksamkeit antirheumatischer Substanzen.

Resochin-Symposion, Heft 2, 1-9

Staufen-Verlag, Kamp-Lintfort 1960

(2) LANGE, A.:

Über die Hemmung der Immnhämolyse durch Antirheumatika.

Zschr. Rheumaforsch. 20, 203-208 (1961)

(3) LANGE, A. und R. FARHUMAND:

Wirkung einiger Antiphlogistika auf den invers-anaphylaktischen Schock des Meerschweinchens.

Allergie und Asthma 7, 134-141 (1961)

LANGHOF, H.:

Familiäre Lichturticaria.

Zschr. Haut-Geschl.-Krk. 28, 353-358 (1960)

LETTERER, E.:

Allgemeine Pathologie.

Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1959

LONDON, I.D. u.a.:

Porphyria cutanea tarda.

Arch. Derm. 75, 801-803 (1957)

(1) MARCHIONINI, A. und R. KOCH:

Zur Ätiologie, Pathogenese und Therapie der Sklerodermie.

Münch.med.Wschr. 98, 758-762 (1956)

(2) MARCHIONINI, A. und W. THIES:

Erythematodes-Ätiologie, Pathogenese und Therapie.

Münch. med. Wschr. 98, 329-332 (1956)

MARTEUS, G. und C. ALLWEIN:

Chloroquin beim serologischen Konflikt in der Schwangerschaft.

Ein Beitrag zur Prophylaxe des Morbus haemolyticus neonatorum.

Zbl. Gynäk. 85, 273-282 (1963)

MARX, R., BBRECH u. T. MEISNER:

Über Sehstörungen und Augenveränderungen bei der Chinolinthherapie des primär chronischen Gelenkrheumatismus.

Klin. Wschr. 38, 443-447 (1960)

MATHIES, H. und E. WILL:

Zum Mechanismus der Spreading hemmenden Wirkung des Chloroquins.

Arzneimittel-Forsch. 12, 694-698 (1962)

(1) MERKEL, G.:

Chloroquinbehandlung beim primär chronischen Rheumatismus.

Zschr. ges. inn. Med. 14, 762-764 (1959)

(2) MERKEL, G.:

Zur Chloroquinbehandlung chronischer Rheumatiker.

Zschr. Rheumaforsch. 20, 276-283 (1961)

MORSE, S. I.:

The treatment of sarcoidosis with chloroquine.

Amer. J. Med. 30, 779-784 (1961)

MÜLLER, W.:

Die Chloroquin-Behandlung der chronischen Polyarthritidis.

Dtsch. med. Wschr. 84, 1072-1075 (1959)

MÜSSBICHLER, H.:

Über biologische Wirkungen von Acridinderivaten.

Experientia 7, 185-186 (1951)

(1) NAGY, E. und L. KOCSAR:

Untersuchungen über die antihistaminartige Wirkung des Atebrins.

Dermat. Wschr. 133, 265-269 (1956)

(2) NAGY, E.:

Neuere Daten zum Wirkungsmechanismus des Atebrins.

Dermatologica 115, 143-148 (1957)

(3) NAGY, E. and E.E. BALOGH:

Clinical findings for the treatment of Mucha-Habermann disease (Parapsoriasis varioliformis) with acridine and chinoline derivatives.

Dermatologica 118, 391-396 (1959)

- (4) NAGY, E.:
Histochemische Untersuchungen der Haut nach
Chlorochin-Behandlung.
Dtsch.Gesd.wes. 16, 252-253 (1961)
- OTTO, W. und B. TRAUTENHAHN:
Klinische Erfahrungen über die Dauerbehandlung rheu-
matischer Erkrankungen mit Chloroquindiphosphat.
Zschr. ges.inn. Med. 16, 745-747 (1961)
- PAGE, F.:
Treatment of lupus erythematosus with mepacrine.
Lancet 755-758 (1951) II
- PAU, H. und A. BÄUMER:
Resochineinlagerungen in der Kornea.
Klin. Mblt. Augenbk. 135, 362-377 (1959)
- RICHTER, R. und L. TAT:
Untersuchungen zur Therapie der Rosacea mit Resochin.
Zschr. Haut- Geschl.Krkh. 19, 211-215 (1955)
- RUST, S.:
Elektrophoretische Untersuchungen bei der Atebrin-
Behandlung des Erythematodes chronicus discoides.
Zschr. Haut-Geschl. Krkh. 19, 193-198 (1955)
- SAMTER, M.:
Reponse of eosinophils in guinea pig to sensitization,
anaphylaxis and various drugs.
Blood 4, 217-246 (1949)
- SCHERBEL, A.L. u.a.:
Ocular lesions in rheumatoid arthritis and related
disorders with particular reference to retinopathy.
New England J. Med. 273, 360-366 (1965)
- (1) SCHLECHT, H.:
Habilitationsschrift
Verlag von F.C.W. Vogel, Leipzig (1912)
- (2) SCHLECHT, H.:
Eosinophilie und Allergie.
Experimentelle Grundlagen und klinische Erscheinungs-
formen.
Klin. Fortbd. 8, 435 (1944)
- SCHLEGEL, B. und G. ANDERS:
Ergebnisse einjähriger Resochin-Medikation bei primär
chronischer Polyarthrititis.
Ärztl.Wschr. 14, 670-673 (1959)

SCHOOG, M. und G. HARTMANN:

Der Einfluß einiger Pharmaka auf die Antistreptolysinreaktion.

Arzneimittel-Forsch. 12, 294-296 (1962)

SPEIERS, R.S.:

A theory of antibody formation involving eosinophils and reticuloendothelial cells.

Nature 181, 681-682 (1958)

STOYANOV, P.K.:

Zwei Fälle von Sjögrensyndrom und deren therapeutische Beeinflussung durch Resochin.

Med. Klin. 56, 957-958 (1961)

SÜDHOF, H.:

Über die Behandlung rheumatischer Erkrankungen mit Antimalariamitteln.

Zschr. Rheumaforsch. 20, 256-270 (1961)

THIEL, E.:

Beitrag zur Resochinbehandlung des chronischen Lupus erythematoses.

Dermat. Wschr. 133, 660-667 (1956)

THIES, E.:

Die Bedeutung des Resochins für die Dermatologie.

Therapeut. Ber. 30, 53-58 (1950)

VAUGHN, J.:

The function of the eosinophile leucocyte.

Blood 3, 1 (1953)

VENTER, G.:

Über die Behandlung der chronischen Polyarthritidis mit Resochin (Chloroquin).

Med. Welt 1333-1334 (1960) I

VILANOVA, X.:

Atebrin und Chloroquin/Resochin in der Behandlung des Erythematoses und der durch Lichtüberempfindlichkeit hervorgerufenen Dermatosen.

Klin. Wschr. 32, 905-912 (1954)

1) VORLAENDER, K.O.:

Die Immunologie rheumatischer und verwandter Erkrankungen in ihrer Beziehung zur Therapie.

Resochin-Symposium, Heft 2, 31-36,
Staufen-Verlag, Kamp-Lintfort 1960

(2) VORLAENDER, K.O.:

Die Therapie des akuten und chronischen Gelenkrheumatismus.

Arztl.Praxis 18, 961 (1966)

WALTHER, D.:

Resochinbehandlung des chronischen Erythematodes.

Hautarzt 6, 275-276 (1955)

WARD, R.W.:

Antimalarials in the treatment of dermatomyositis.

J. Med. Soc. (N.Jersey) 57, 317-321 (1960)

WISSENIANN, A. und H. KOCH:

Experimentelle und klinische Untersuchungen zur Wirkungsweise von Atebrin und Resochin beim chronischen Erythematodes.

Hautarzt 9, 215-218 (1958)

YOUNG, J.P.:

Chloroquine phosphate in the long-term treatment of rheumatoid arthritis.

Ann. Intern Med. 51, 1159-1178 (1959)

(1) ZIERZ, P. und W. REIDENBACH:

Synthetische Malariamittel in der Dermatologie.

Dtsch. Apoth. Ztg. 97, 1057-1060 (1957)

(2) ZIERZ, P.:

Neuere Erfahrungen mit Resochin in der Dermatologie.

Arztl. Praxis 11, 277-279 (1959)

(3) ZIERZ, P.:

Neuere Erfahrungen mit Resochin in der Dermatologie.

Munch. med. Wschr. 101, 179(1959)

Nachwort

Frau Professor Dr. med. Ingeborg Falck und Herrn Professor Dr. med. Günter Neuhaus danke ich vielmals für die Überlassung des Themas sowie für die Anleitungen bei der Durchführung der Arbeit.

Zu besonderem Dank fühle ich mich außerdem Herrn Professor Dr. med. Dr. phil. K. Freudenberg für die Hilfe bei den statistischen Berechnungen verpflichtet.

Am 7. Juli 1939 wurde ich als Tochter des Kaufmanns Gerhard Müller und seiner Ehefrau Klara in Berlin geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule von 1946 bis 1950 trat ich in die Franziskus-Oberschule, wissenschaftlich-sprachlicher Zweig, in Berlin-Schöneberg ein. Dort legte ich 1959 die Reifeprüfung ab.

Im Sommersemester 1959 begann ich an der Freien Universität Berlin das Medizinstudium. Das Vorphysikum bestand ich im Frühjahr 1960, im Oktober 1961 das Physikum. Auch die klinischen Semester über studierte ich an der Freien Universität Berlin außer einem Semester an der Albrecht-Ludwig-Universität in Freiburg. Im November 1965 habe ich das Staatsexamen mit der Note sehr gut abgelegt.

Seit Januar 1966 bin ich als Medizinalassistentin tätig.

